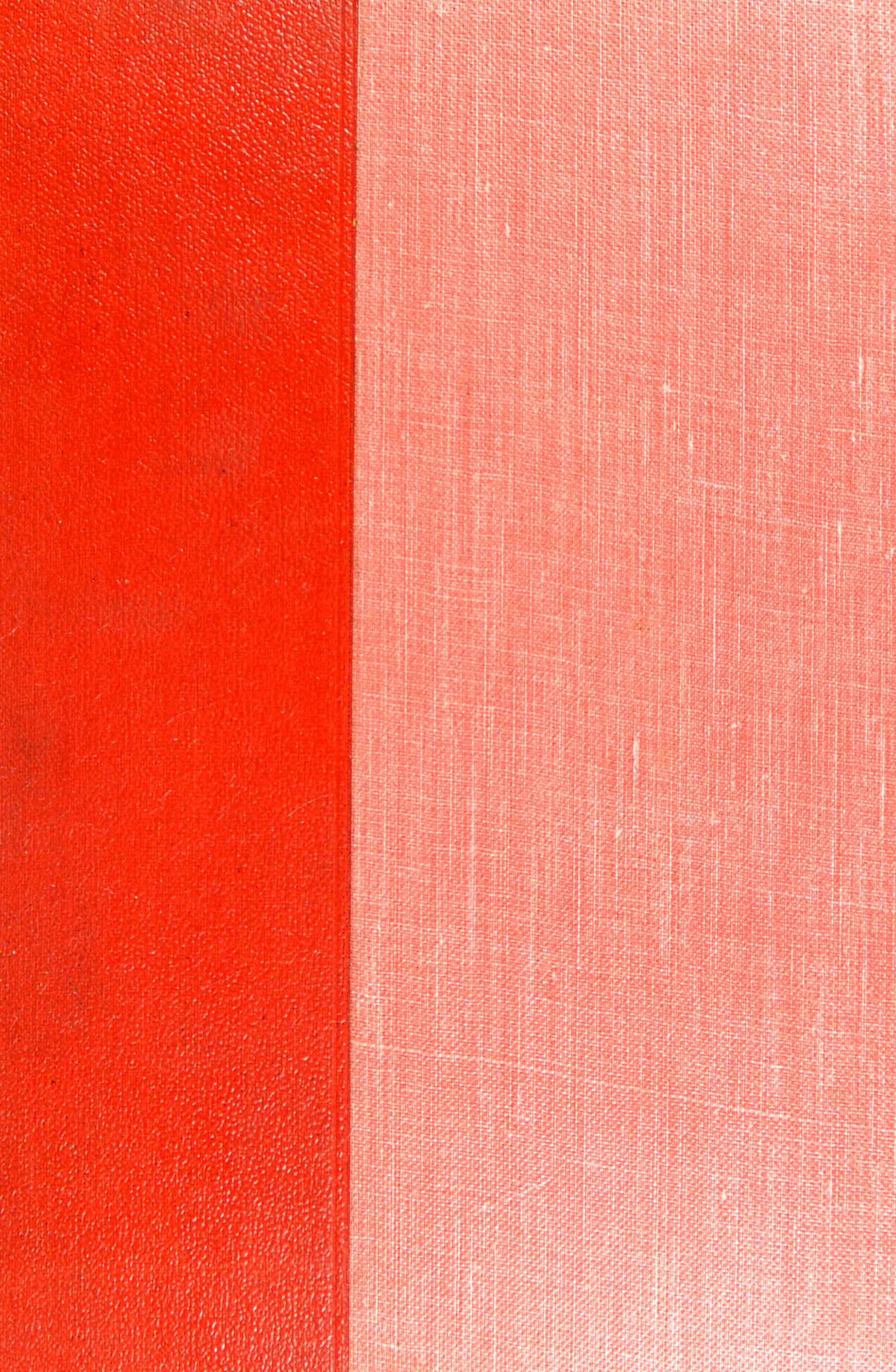
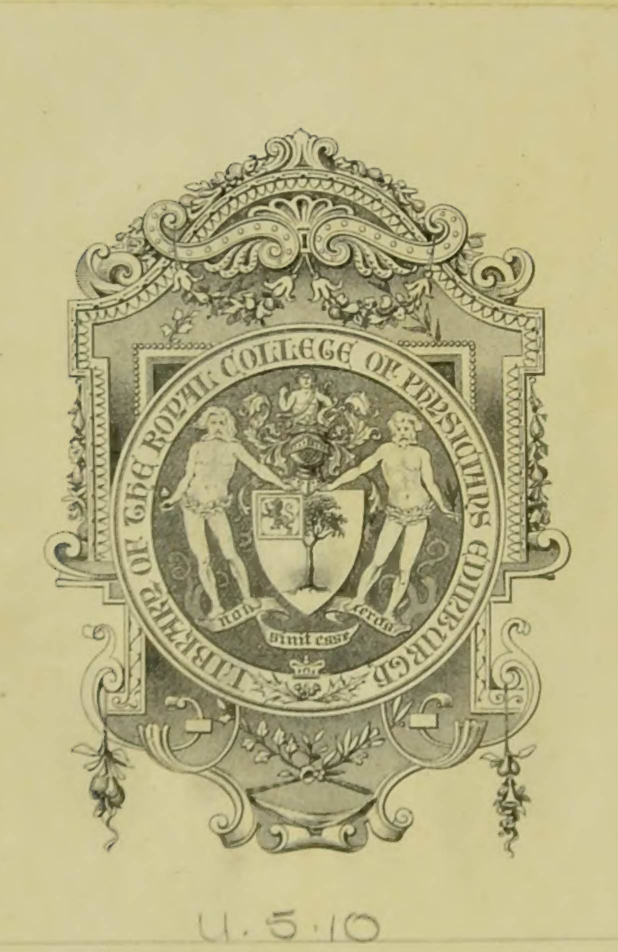
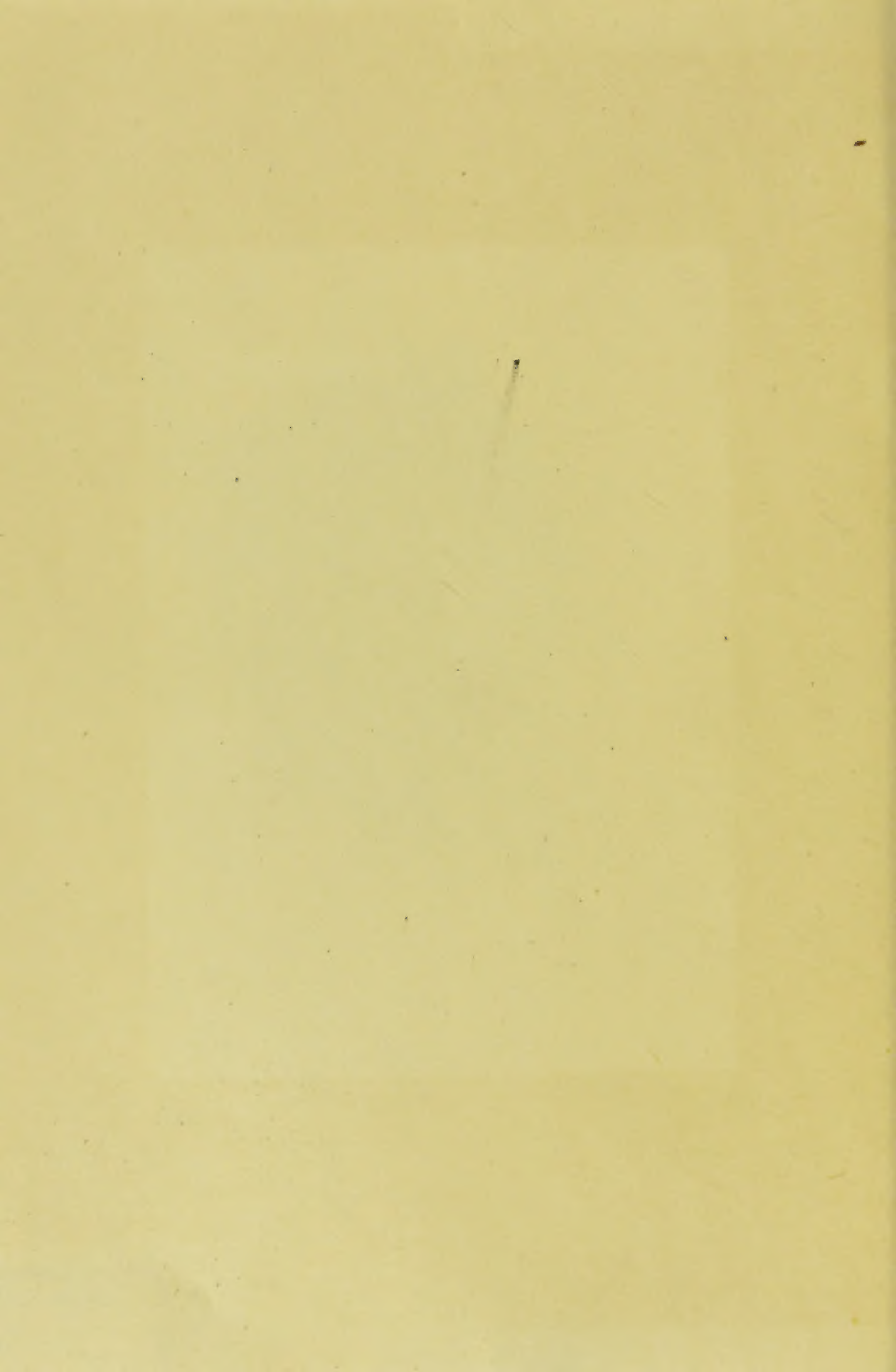



LIBRARY OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS EDINBURGH
non
sinit esse
ceraa







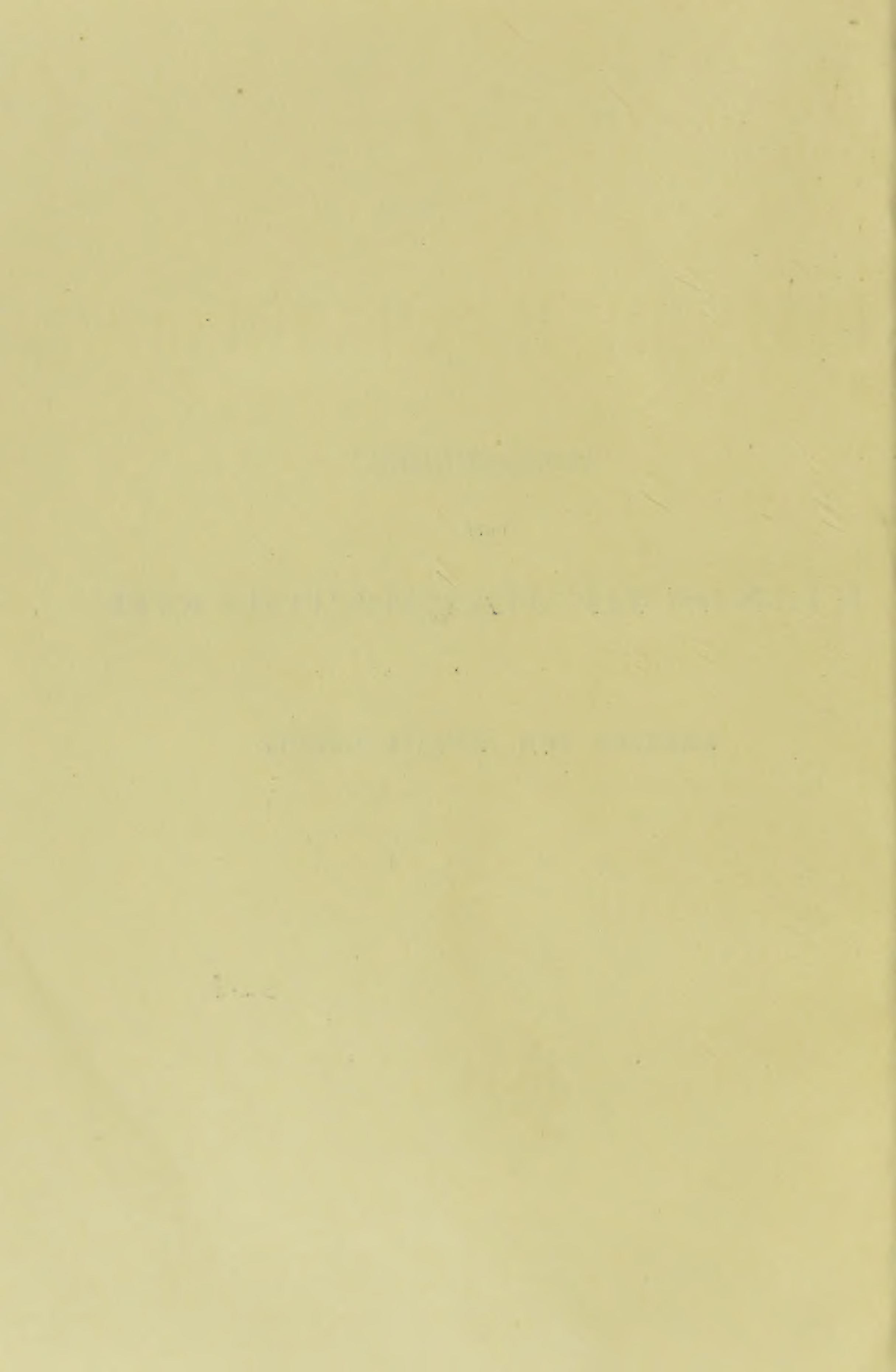


VORLESUNGEN

ÜBER

KLINISCHE HAEMATOLOGIE

ZWEITER TEIL, ZWEITE HÄLFTE



VORLESUNGEN

ÜBER

KLINISCHE HAEMATOLOGIE

VON

DR. WILHELM TÜRK

AO. PROFESSOR FÜR INNERE MEDIZIN AN DER UNIVERSITÄT, K. K. PRIMARARZT UND VORSTAND DER II. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG AM KAISER - FRANZ - JOSEF-SPITALE IN WIEN

ZWEITER TEIL, ZWEITE HÄLFTE:

KLINIK DER ANAEMIEN — ERYTHROZYTOSEN UND ERYTHRAEMIE (DIE POLYZYTHAEMIEN)



WIEN UND LEIPZIG
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1912

DRUCK DER BOGEN 1—41 VON L. HERRMANSTORFER IN TRIEST,
DER BOGEN 42—64 VON GEBRÜDER STIEPEL IN REICHENBERG.

Inhaltsübersicht

zur 2. Hälfte des II. Teiles (Vorlesungen 25—47).

Blutgiftanaemien und Haemoglobinurie.

Die primär-haemolytischen Anaemien.

Milztumoren mit Anaemie.

Weitere symptomatische Anaemien.

Erythrozytosen und Erythraemie.



Allgemeines über Anaemien.

25. Vorlesung.

(Allgemeines über scheinbare und echte Anaemien und ihre Ursachen. — Skizze der Blutveränderungen bei Anaemien.)

Jetzt ist endlich, meine Herren, die Bahn frei für die Pathologie des Blutes, und wir wollen uns sogleich an die Besprechung eines ihrer größten und wichtigsten Abschnitte machen, an die Besprechung der Anaemien.

Dem Namen «Anaemie» oder «Blutarmut» entspricht leider kein einheitlicher Begriff. Schon seit den ältesten Zeiten spielt das Blut in den Krankheitsvorstellungen der Völker wie der Ärzte die größte Rolle und man sprach daher begreiflicherweise von Blutarmut, ehe eine Untersuchung des Blutes, die weiter ging als etwa zur bloßen Besichtigung eines Bluttropfens, überhaupt möglich war, und man teilte die Anaemien schon viel früher in eine ganze Anzahl von Formen ein, ehe man eine Blutuntersuchung mit den heute für unentbehrlich gehaltenen Hilfsmitteln kannte. An Namen ist also von altersher kein Mangel, aber die Vorstellungen, welche sich an diese Namen knüpften, haben ihren Inhalt mit der fortschreitenden Erkenntnis von der wirklichen Beschaffenheit des Blutes nicht nur e i n m a l geändert, und nicht erst heute sind wir in großer Verlegenheit, wenn wir eine klare Umschreibung und Kennzeichnung des vielgebrauchten Wortes Anaemie oder selbst nur jener mehrfachen Unterteilungen geben sollen, deren heute noch allgemein gebräuchliche Namen zwar erst in neuerer Zeit, aber

doch noch vor der Ausgestaltung der haematologischen Untersuchungsmethoden und der haematologischen Kenntnisse zu der heutigen Vollkommenheit zumeist auf Grund rein klinischer Merkmale entstanden sind.

Scheinbare Anaemien.

I. Blässe und Anaemie.

Im Volke gilt naturgemäß jeder Mensch als blutarm, der immer oder doch für gewöhnlich blaß aussieht. Daß man das früher auch in Ärztekreisen so gehalten hat, ist ebenfalls selbstverständlich, daß man es aber vielfach auch noch heute tut und daß man häufig auf eine solche oberflächliche Betrachtung hin auch heute noch eine schwerwiegende und recht oft für den Betroffenen gar nicht gleichgültige oder doch zum mindesten nicht angenehme Behandlung einleitet, das kann nicht genug bedauert und nicht oft und nicht hart genug getadelt werden. Ich glaube also meine Besprechung der anaemischen Zustände nicht besser einleiten zu können als mit der Bitte und Mahnung, mit solcher durchaus unberechtigten Übung vollkommen zu brechen, blasse Hautfarbe nicht ohneweiters als Ausdruck einer Blutveränderung zu betrachten und eine Anaemie nur dann zu diagnostizieren, wenn Sie sich die objektive Überzeugung verschafft haben, daß wirklich eine quantitative oder qualitative Veränderung des Blutes im Sinne einer Verminderung oder einer Verschlechterung seiner Mischung besteht.

Die Blässe der Haut kann ja allerdings durch eine wirkliche Anaemie bedingt sein, aber sie muß es durchaus nicht sein, ja ich habe in der Praxis immer wieder die Erfahrung gemacht, daß vielleicht die größere Hälfte aller jener Leute, welche von Ärzten als blutarm bezeichnet und oftmals seit Jahren, ja manchmal geradezu seit Jahrzehnten mit Eisenpräparaten der verschiedensten Art und Güte bis zum Ekel gefüttert wurden, überhaupt gar keine Veränderung des Blutes aufweisen und ihre Diagnose und deren Folgen in voller Unschuld tragen. Die Farbe der Haut hängt eben nicht nur von der Färbekraft des sie durchströmenden oder von der Menge des im Körper überhaupt vorhandenen Blutes ab, sondern sie ist mindestens ebensosehr als durch diese beiden Faktoren auch durch die Menge des gerade die Haut durchströmenden Blutes bedingt, und diese hat mit der Gesamtblutmenge viel

[illegible] Anaemie

weniger zu tun als mit der Zahl und der Weite oder Enge der in Betracht kommenden lokalen Hautgefäße. Und endlich ist die Hautfarbe, abgesehen von dem Grade ihrer Durchblutung und von der Färbekraft des Blutes auch noch abhängig von der Dicke und der Transparenz der zwischen den Gefäßen und der Oberfläche liegenden Gewebsschichte.

1) Angeborene und erworbene allg. Gefäßenge.

In Bezug auf die Weite der Hautgefäße bestehen, ganz abgesehen von der Einflußnahme der Vasomotoren, die ja stets nur eine vorübergehende Veränderung zu erzeugen vermag, wohl ohne Zweifel sehr beträchtliche individuelle Unterschiede, die zum Teile gewiß angeboren sein können, meist aber wohl doch unter der Einwirkung verschiedener äußerer Verhältnisse oft von frühester Jugend an erworben wurden. Als angeboren darf man mit gutem Rechte eine bestehende Enge der Hautgefäße wohl nur in jenen Fällen ansehen, wo sie als Teilerscheinung einer allgemeinen angeborenen Enge des Gefäßsystemes erscheint. Klinisch wird man nicht leicht in die Lage kommen, eine solche Diagnose vollkommen sicher zu stellen, denn auch die diagnostizierbare allgemeine Gefäßenge ist wohl in einer beträchtlichen Zahl von Fällen nicht angeboren, sondern auf eine erst nach der Geburt, allerdings schon in frühester Kindheit einsetzende Entwicklungshemmung zurückzuführen. Vielleicht spielen da Lymphatismus, Rachitis und sonstige die Entwicklung des Organismus für längere Zeit beeinträchtigende Erkrankungen des frühen Kindesalters eine Rolle, und jedenfalls sind auch frühzeitig in der Kindheit erworbene Stenosen des linken arteriellen oder venösen Ostiums von Belang, welche imstande sind, das Schlagvolumen des Herzens von Jugend an herabzusetzen. Solche Menschen mit allgemeiner Hypoplasie des Herzens und des Gefäßsystemes werden ja ohne Frage eine relativ geringe Blutmenge aufweisen. Sie können auch wirklich blaß sein, aber notwendig ist das nicht. Man macht nicht selten am Obduktionstische die Entdeckung einer solchen Hypoplasie des Gefäßsystemes bei Leuten, die während ihres Lebens durchaus nicht blaß, auch nicht körperlich schlecht entwickelt waren, sondern sogar bei Menschen, die blühend aussahen, körperlich kräftig entwickelt und muskulär leistungsfähig waren, dann aber plötzlich einer anscheinend nichtigen Schädlichkeit zum Opfer fielen. Virchow hat seinerzeit dieser regelwidrigen Enge des Aortensystemes eine große Bedeutung für die Entstehung

von Anaemien, speziell für die Entstehung der Chlorose zugemessen und man sprach ja bis in die neuere Zeit nach ihm von einer «Aorta chlorotica». Aber diese Vorstellungen sind längst als unbegründet erkannt worden und heute hat niemand mehr ein Recht, sie noch zu pflegen.

2) Habituelle Enge der Hautgefäße;

Viel häufiger als um eine allgemeine Gefäßenge handelt es sich bei blassen, aber nicht anaemischen Leuten um eine bloß oder doch überwiegend die Haut betreffende habituelle Gefäßenge. Gewiß sind die hier beobachteten Verschiedenheiten häufig «konstitutionell», beruhen also auf einer von vorneherein verschiedenen Anlage. Sehr häufig aber spielen die äußeren Verhältnisse die bestimmende Rolle. Die Hautgefäße werden unter sonst gleichen Verhältnissen dann zu kräftiger Entwicklung gelangen, wenn die Haut von Jugend an häufig und immer wieder äußeren Reizen ausgesetzt wird, welche eine stärkere Durchblutung herbeizuführen geeignet sind, wenn also mit anderen Worten von früher Kindheit an die frische freie Luft mit ihren Temperaturwechseln, wenn Wind und Wetter und Sonne immer wieder auf die Haut einwirken, ihre Gefäße zu wechselnder Erweiterung und Verengerung bringen. Großstadtkinder und verhätschelte Muttersöhnlein, die ängstlich vor jeder rauhen Luft und jeder Witterungsunbill geschützt werden, sind ebensogut besonders häufig blaß wie Beamte und angestrengt geistig arbeitende Leute, die den größten Teil ihres Lebens hinter dem Schreibtische, im Bureau oder überhaupt in abgeschlossenen Räumen sitzen, oder wie Proletarierkinder, welche der sozialen Verhältnisse ihrer Eltern wegen einen großen Teil ihrer Kindheit in dumpfen Wohnräumen, ihre Jugend in Fabriken oder anderen geschlossenen Arbeitsstätten zu verbringen gezwungen sind.

a) infolge Mangels äußerer Reize,

b) bei Neuropathikern,

Bei allen diesen Typen von «Blässe» wirken übrigens zu ihrer Erzeugung außer der angeführten Grundlage häufig auch noch andere Umstände mit. Bei einer außerordentlich großen Zahl solcher Leute besteht eine gewisse nervöse Disposition mit einem eigenartigen Gleichgewichtszustande der Gefäßinnervation, derart, daß für gewöhnlich die Peripherie, sowohl die Haut als die meist sehr wenig tätige und infolgedessen auch mangelhaft entwickelte Muskulatur nur schwach mit Blut versorgt sind, während die inneren Organe, speziell jene des Splanchnikusgebietes stark durchblutet, vielleicht geradezu blutüberfüllt sind. Diese Leute haben dann nicht

nur eine blasse Haut, sondern auch kleine und schwache Radialpulse, während sehr häufig die Aorta abdominalis als ein kräftig klopfendes Gefäß zu tasten ist; sie haben kalte Hände und Füße, bei dem geringsten Anlasse frieren sie und bekommen eine Gänsehaut; unter dem Einflusse einer Verstimmung sehen sie geradezu verfallen aus und klagen über Schwindel, ein Schreck oder irgend ein unerwartetes Ereignis kann sie zu Ohnmachtsanwandlungen oder zu wirklicher Ohnmacht bringen.

Es ist ja eigentlich kein Wunder, wenn Laien solche Neuropathiker mit habituell engen Hautgefäßen und solchen Symptomen zeitweiliger weitergehender peripherer Gefäßenge für «blutarm» halten. Aber der Arzt wenigstens soll heutzutage doch bereits klar denken, denn er kann in solchen Fällen bei einiger Aufmerksamkeit schon ohne eigentliche Blutuntersuchung zu der sicheren Überzeugung kommen, daß es sich nur um eine s c h e i n b a r e Anaemie handelt. Diese Leute sind nicht immer blaß; wenn sie in guter Laune sind, angeregt plauschen oder gar sich «in die Hitze reden», können sie ebenso gut rote Wangen bekommen wie andere Leute; dann sehen sie auf einmal gut und voller aus, sie blühen förmlich auf, dann friert sie nicht und plagt sie kein Schwindel und keine Ohnmachtsanwandlung.

c) bei Unterernährung und mangelhafter Muskeltätigkeit;

Bei einer anderen Reihe von blassen Leuten, insonderheit bei den sozial Schlechtgestellten, mag des öfteren wohl auch eine Unterernährung des ganzen Organismus eine Rolle spielen, die zu einer mangelhaften Entwicklung des Körpers, namentlich aber der Muskulatur führt und in deren Gefolge jedenfalls auch die Blutmenge, dem geringeren Bedarfe entsprechend, eine geringere sein wird. Jedenfalls besteht ein gewisses, annähernd fixes Verhältnis zwischen der funktionstüchtigen Leibessubstanz, insbesondere also der Muskulatur, und der Gesamtblutmenge, wenn wir das auch nicht leicht exakt nachzuweisen vermögen. Es scheint auch festzustehen, und das ist schon eine alte Erkenntnis, daß Fettleibige im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht physiologischerweise weniger Blut besitzen als magere, aber muskulöse Individuen; das findet ja ebenfalls in dem minderen Blutbedarfe der ersteren, im weitaus größeren Bedarfe der letzteren seine einleuchtende Erklärung, insbesondere dann, wenn der Fettleibige muskelschwach ist und wenig körperliche Arbeit leistet. Auch solche Leute sehen dann häufig blaß aus, ohne anaemisch zu sein,

3) Ursache der Blässe bei Fettleibigen und Brünetten.

umsomehr als ja die starke Fetteinlagerung im subkutanen Gewebe für die kleinen Gefäßstämmchen als deckende Hülle wirkt. Aus einem dem letzteren ähnlichen Grunde sehen auch Leute mit dicker, wenig durchscheinender, brünetter Haut habituell blaß aus, ohne anaemisch zu sein.

In allen diesen Fällen von scheinbarer Anaemie liegt weder irgend eine Veränderung in der Beschaffenheit des Blutes vor, noch ist die Gesamtblutmenge, soweit man das beurteilen kann, im Verhältnis zum Körpergewichte oder doch zum tatsächlichen Bedarfe als abnorm klein zu betrachten.

III. Klinisch-praktische Unterscheidung zwischen echter und scheinbarer Anaemie;

Über die Qualität des Blutes gibt dem Arzte in jedem derartigen Falle eine auch nur ganz oberflächliche Untersuchung des Blutes einen unzweideutigen Aufschluß. Man findet, daß der Bluttropfen dickflüssig ist wie normal, daß er die gewöhnliche dunkle Färbung aufweist; die Haemoglobinbestimmung ergibt einen normalen Farbstoffgehalt, die Erythrozytenzahl ist nicht herabgesetzt, auch die Blutdichte und die eventuell geprüfte chemische Zusammensetzung des Blutes haben ebensowenig eine Änderung erfahren als die Morphologie der zelligen Elemente.

1) nach der Beschaffenheit der sichtbaren Schleimhäute,

Aber es ist völlig unnütz, so weitgehende Untersuchungen zu machen. Der Praktiker wird in der Sprechstunde in wenigen Minuten mit den einfachsten Mitteln zu gleich sicheren Schlüssen kommen und sich vor einem gröberen Behandlungsfehler schützen oder aber vor ihm gemachte derartige Verstöße ausbessern können. — Ein viel verläßlicherer Maßstab als die Hautfarbe ist für die Feststellung des Vorhandenseins oder Fehlens einer wirklichen Anaemie bereits die Färbung unveränderter Schleimhäute. Auf die Konjunktiven setze ich noch das mindeste Vertrauen, weil sie gar zu häufig eben nicht normal sind. Verläßlicher sind schon die Lippen. Wenn solch' ein blasses Weiblein mit einer angeblich gräßlichen Anaemie vor Ihnen sitzt und über Schwindel und Ohnmachten klagt, Ihnen erzählt, wie lange Jahre sie schon Eisen in allen Formen vergeblich geschluckt hat, und Sie sehen ihre frischroten Lippen grell abstechen von der bleichen Haut, dann können Sie ihr von ihrer Anaemie wegen ruhig ins Gesicht lachen — wenn Sie das für klug halten. — Aber mitunter versagen die Lippen, sind ebenfalls von dem blassen Tone der Haut angekränkelt, erscheinen manchmal geradezu livid: dann ziehe ich für mein vorläufiges Urteil immer die Zunge zu Rate. Wenigstens an

der Spitze oder an den Rändern ist sie doch beinahe immer frei von Belag, und bei nur einiger Übung kann man einzig mit Hilfe der prächtig roten Färbung seiner Zunge manchen derartigen eingebildet — oder suggeriert — anaemischen Menschen entlarven; nur selten wird man auch jetzt noch im Zweifel sein und nur ganz selten sich täuschen. Und ist man einmal im Zweifel, so wird ein Einstich ins Ohrläppchen, die Besichtigung eines Bluttropfens, ein Blick ins Mikroskop auf ein frisches Blutpräparat allein oder besser in Verbindung mit einer nur annähernden Bestimmung des Haemoglobingehaltes mit Sahlis Haemometer oder selbst nur mit der ungenauen Tallquist'schen Skala hinreichen, um alle Unsicherheit zu bannen; und das alles kann in fünf oder höchstens zehn Minuten geschehen sein. Ein moderner Arzt soll und darf nie mehr die Diagnose einer «Anaemie» stellen und noch weniger eine Anaemiebehandlung einleiten, ohne sich wenigstens in dieser primitiven Weise objektiv versichert zu haben, daß wirklich eine Veränderung im Blute vorliegt.

2) durch orientierende Blutuntersuchung.

Ob allerdings bei normaler Beschaffenheit des einzelnen Bluttropfens und also auch des Blutes im ganzen nicht noch eine Verminderung der Gesamtblutmenge vorliegt, das wird der praktische Arzt auf Grund objektiver Hilfsmittel nicht zu beurteilen imstande sein. Die Bestimmung der Gesamtblutmenge am Lebenden ist eben noch immer eine unsichere Aufgabe und kann höchstens in einem physiologischen oder in einem entsprechend eingerichteten klinischen Institute versucht werden, nicht aber in der Praxis.

IV. Versuche einer Bestimmung der Gesamtblutmenge.

Selbst der Experimentator ist ja noch immer nicht so weit, mit wirklicher Sicherheit die Gesamtblutmenge seines Versuchstieres zu ermitteln. Viel Geist ist bereits auf die Ausarbeitung hiefür dienlicher Methoden verwendet worden, aber immer wieder ist man zu der Überzeugung gekommen, daß die eine Zeit lang für richtig gehaltenen Ergebnisse nicht einwandfrei sind. In der Experimentalphysiologie wurde bisher in mannigfachen Varianten immer wieder das Prinzip der Methode von Welcker verwendet, welcher das Tier ausbluten ließ und dann sein Gefäßsystem mit Wasser durchspülte um so vermeintlich alles Blut zu entfernen. Dann wurde alles erhaltene Blut zusammen solange mit Wasser verdünnt, bis es in seinem Farbentone möglichst genau mit einer vorher aus

dem unverdünnten Blute hergestellten genau bekannten Blutverdünnung übereinstimmte. So ließ sich schließlich in einfachster Weise eine Berechnung der Gesamtblutmenge anstellen — aber es zeigte sich, daß eben bei aller Sorgfalt der Durchführung doch nicht alles Blut dem Körper entzogen werden kann. Mit diesem Verfahren bestimmte W e l c k e r die Gesamtblutmenge der Katze mit 6.7% des Körpergewichtes und andere Forscher fanden bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Werte, die unregelmäßig zwischen 4.6 und 9.6% schwanken. In ähnlicher Weise suchte man die Gesamtblutmenge des Menschen an Hingerichteten zu ermitteln und bekam Werte von 7.1, 7.7 und 12.5%; allgemein aber fand schließlich die Welcker'sche Angabe, daß der Mensch 7.7% d. i. $1/_{13}$ seines Körpergewichtes an Blut besitze, Aufnahme in die Lehrbücher, und dieser Wert galt bis in die neueste Zeit als feststehend. Einem Durchschnittsmenschen von 65 kg Körpergewicht wurde also eine Blutmenge von 5 kg zugebilligt. — Zu einem vollkommen gleichen Ergebnisse ist man rechnungsmäßig mit Hilfe zweier physiologischer Tatsachen gekommen. K. V i e r o r d t*) hat festgestellt, daß durch 27 Herzkontraktionen bei allen Warmblütlern die Gesamtblutmenge in Umlauf gesetzt wird, und die Kapazität der Herzventrikel hat man beim normalen Menschen mit 187.5 g berechnet; die 27 fache Herzventrikelkapazität ergab also die Gesamtblutmenge, und das wäre tatsächlich rund 5060 g.

Aber das neue Jahrhundert hat uns auch diesen Besitz nicht gegönnt. Schon in längst vergangenen Tagen hatte V a l e n t i n den Versuch gemacht, dadurch zu einer Blutmengenbestimmung am Lebenden zu kommen, daß er zunächst eine Trockenrückstandbestimmung des Aderlaßblutes vornahm, dann Flüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung) in bekannter Menge intravenös einspritzte und, nachdem sich diese mit dem Blute voraussichtlich gleichmäßig gemischt hatte, in einer zweiten Blutprobe eine neue Trockenrückstandbestimmung machte. — Das Prinzip dieser «Injektionsmethode» wurde in der Folgezeit vielfach umgestaltet und noch vor wenigen Jahren (1906) erhielt K o t t m a n n**) in Bern, der an Stelle der Trockenrückstandbestimmung die Ermittelung der Erythrozyten-

*) Zit. nach G r a w i t z, Klinische Pathologie des Blutes, IV. Auflage, Leipzig (Thieme), 1911.

**) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 54.

volumina mit Hilfe des Haematokriten setzte, Werte für die Gesamtblutmenge, welche denen Welckers entsprachen, indem sie zwischen $\frac{1}{11.5}$ und $\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes schwankten. — Ein diesem ähnlicher Weg wurde nun in neuester Zeit mehrfach beschritten, nur verwendete man mit Vorliebe ein Gas, nämlich Kohlenoxyd, das man in bekannten Mengen einatmen ließ. Vorher und nachher bestimmte man die Sauerstoffkapazität des Blutes und konnte so, da die Aufnahmsfähigkeit des Blutes für Kohlenoxyd und für Sauerstoff gleich groß ist, wieder eine Berechnungsformel für die Blutmenge aufstellen. Auf solche Weise gewannen zu Beginn der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts Gréhant und Quinquaud ähnliche Werte wie Welcker. Aber Haldane und Smith[1]) bestimmten mit einer eigenen Umgestaltung der Methode die Gesamtblutmenge des Menschen im Mittel mit 4.9%, d. i. $\frac{1}{20.5}$ des Körpergewichtes; der höchste Wert, den sie bei 14 Versuchspersonen bekamen, betrug 6.37%, der niedrigste 3.34%, und zwar bei einem Fettleibigen. Zu bemerken ist vielleicht, daß sie bei Frauen einen höheren Durchschnittswert für die Blutmenge erhielten als bei Männern, nämlich 5.3% gegen 4.6%. Daraus könnte man leicht die Folgerung ableiten, daß die Frauen eben deswegen Blutungen leichter vertragen als Männer — aber leider fand Oerum[2]) wieder mit einer anderen Modifikation der Methode das Umgekehrte, nämlich beim Mann 5.4%, bei der Frau 4.6%. Aber im ganzen stimmen die Durchschnittswerte überein. Und dazu kommt noch, daß 1907 Plesch[3]) mit Hilfe teils des Injektionsverfahrens, teils des Kohlenoxydinhalationsverfahrens und unter Verwendung seines sehr empfindlichen Chromophotometers bei annähernd Gesunden ebenfalls Werte von 4.45—5.31% fand. Diesen ungefähr entsprechende oder noch etwas niedrigere Werte erhielt endlich Morawitz[4]) mit Hilfe einer von ihm verwendeten plethysmographischen Methode, welche gestattet, die Blutmenge eines Armes annähernd zu bestimmen und hieraus wieder (allerdings, meine ich, mit der größten Vorsicht) Schlüsse auf die Gesamtblutmenge des Körpers zu ziehen.

[1]) Journ. of Physiol., Bd. 25, 1910.
[2]) Pflügers Archiv, Bd. 114.
[3]) Verhandlungen d. 24. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1907 und „Haemodynamische Studien", Berlin 1909 (dort Literatur).
[4]) Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 462, 1907. (Literatur.)

Da also die angeführten Werte, mit den derzeit besten Methoden gewonnen, so sehr übereinstimmen, wird uns wohl nichts anderes übrig bleiben, als uns mit der bescheideneren Blutmenge von 5% oder $\frac{1}{20}$ des Körpergewichtes zu begnügen und nicht weiter auf das verjährte Recht auf 5 kg Blut für den Durchschnittsmenschen zu pochen! — Es bleibt uns dabei höchstens der Trost, daß vielleicht nicht alles Blut, das wir besitzen, auch wirklich kreist, sondern daß ein gewisser Teil irgendwo in Organen verweilt, oder — daß eine neue Methodik die alte als unrichtig erkennen lehrt und uns vielleicht wieder zur alten Herrlichkeit verhilft. — Immerhin gestalten sich auch bei der Annahme einer Blutmenge von 3¼ l für den 65 kg schweren Durchschnittsmenschen, wie sie den neueren Forschungsergebnissen entsprechen würde, die Zahlen für die Gesamtmenge von Erythrozyten und Leukozyten ganz imposant; die erstere Zahl würde bei Annahme von 5 Millionen Erythrozyten im mm^3 als Durchschnittswert sich auf gut 16 Billionen belaufen, die letztere bei Annahme einer Normalzahl von 5000—10.000 Leukozyten im mm^3 aber auf 16—32 Milliarden, anstatt der alten W e l c k e r' schen Werte von 25 Billionen bzw. von 25—50 Milliarden.

Wie dem auch sei, in jedem Falle ist weder der Praktiker noch meistenteils der Kliniker in der Lage, objektiv festzustellen, ob in einem vorliegenden Falle die Gesamtblutmenge im normalen Verhältnis zum Körpergewichte steht oder nicht. In dieser Frage ist also immer die größte Zurückhaltung im Urteil geboten und man wird nur dann eine tatsächliche Störung dieses Verhältnisses anzunehmen berechtigt sein, wenn ein positives anamnestisches Moment (u n m i t t e l b a r vorhergegangener Blutverlust oder die Wahrscheinlichkeit oder doch wenigstens die Möglichkeit einer eben erfolgten inneren Blutung) mit zweifellosen klinischen Zeichen einer echten Anaemie bei unveränderter Beschaffenheit des einzelnen Bluttropfens zusammentrifft. Es mag ja immerhin vorkommen, daß auch unter anderen Umständen mehr minder deutliche Verschiebungen in diesem Verhältnisse stattfinden, aber diese sind einfach de regula nicht oder wenigstens nicht annähernd genau zu ermitteln und sie hätten auch gar keine praktische Bedeutung. Sie könnten nur nebensächliche Begleiterscheinungen einer allgemeinen Abmagerung des Organismus unter besonderer Teilnahme des Blutes sein, und in einem solchen Falle

ist gewiß niemals eine Anaemiebehandlung einzuleiten, sondern es sind die Ursachen der Unterernährung oder Kachexie aufzudecken und nach Möglichkeit zu bekämpfen und die letzteren selbst zu beheben.

Entstehungsbedingungen und Ursachen echter Anaemie.

I. Quantitative und qualitative Anaemie.

Durch diese Besprechung der scheinbaren Anaemien habe ich unwillkürlich bereits auch Andeutungen darüber gemacht, was wir unter wirklicher Anaemie verstehen, und sogar eine Teilung derselben in zwei Gruppen skizziert. — Wir sind berechtigt, von einer wirklichen Anaemie dann zu sprechen, 1) wenn die Gesamtblutmenge unzweifelhaft unter das dem betroffenen Organismus zukommende Normalmaß gesunken ist; wir nennen das quantitative Anaemie oder Oligaemie; 2.) dann, wenn die Zusammensetzung des Blutes entweder bezüglich der Erythrozyten allein oder aber außerdem noch bezüglich anderer Bestandteile eine objektiv sichergestellte Verschlechterung erfahren hat; das nennen wir dann qualitative Anaemie; und 3.) endlich dann, wenn pathologische Verminderung der Blutmenge mit pathologischer Verschlechterung der Blutmischung in dem eben gekennzeichneten Sinne zusammentrifft.

Bevor ich mich aber des näheren auf die Kennzeichnung und Abgrenzung der verschiedenen anaemischen Zustände einlasse, möchte ich zunächst ganz im allgemeinen und in möglichst kurzer Zusammenfassung eine Übersicht der unter krankhaften Verhältnissen im Sinne einer Anaemisierung einwirkenden Schädlichkeiten geben unter gleichzeitiger Wertung und Charakteristik ihrer jeweiligen besonderen Wirkungsweise.

II. Angriffspunkte anaemisierender Schädlichkeiten.

Da das Blutgewebe aus zwei innig zusammenhängenden und gegenseitig voneinander abhängigen Gewebsteilen besteht, dem funktionierenden Blute des Kreislaufes und der zellerhaltenden Matrix der blutbereitenden Organe, wird auch der primäre Angriffspunkt der anaemieerzeugenden Schädlichkeiten ein zweifacher sein können: einmal das kreisende Blut, das durch direkten Blutverlust, durch vermehrten Verbrauch, durch chemische Schädigung und Zutritt fremder Materien getroffen werden kann, und zweitens das Muttergewebe, das durch krankhafte Herabminderung oder gar völlige Unter-

drückung oder schließlich durch pathologische Umgestaltung der Zellneubildung zur Entstehung eines anaemischen Zustandes Anlaß geben kann. Am häufigsten aber werden Schädigungen eben auf das g a n z e Gewebe, nicht auf die einzelnen Teile einwirken, entweder indem sie unmittelbar beide Gewebsteile treffen, oder in der Art, daß die direkte Schädigung des einen Gewebsteiles den anderen in seiner Zusammensetzung oder Funktion in irgend einer Weise beeinflußt. Gerade hier offenbart sich am deutlichsten die gewebliche Einheitlichkeit von Blutbildungsstätten und kreisendem Blute: Die Schädlichkeit mag primär angreifen, wo sie will, an dem durch sie erzeugten Krankheitsbilde ist immer das ganze System beteiligt. Es bieten sich aber immerhin soviel Eigenheiten für einzelne Typen dar, daß wir aus der Berücksichtigung des primären Angriffspunktes in der Praxis Nutzen zu ziehen vermögen.

1.) Blutverluste und ihre Folgen;

Das augenfälligste Beispiel einer primär ausschließlich peripher angreifenden anaemisierenden Schädlichkeit ist der B l u t v e r l u s t ; und doch bietet die Blutungsanaemie zugleich das klarste Beispiel dafür, wie eine ursprünglich rein peripher erzeugte Anaemie schließlich in ihrer ganzen weiteren Gestaltung und in ihrem Ausgange vollständig von der Reaktion des Blutbildungssystemes abhängig ist.

Der Blutverlust muß in jedem Falle als unmittelbare Folge eine Oligaemie hinterlassen, deren Grad natürlich nach dem Ausmaße des Verlustes in den weitesten Grenzen schwankt. Wie wir später ausführlicher sehen werden, bleibt es aber nicht bei der quantitativen Anaemie; diese wird vielmehr vom Organismus in dem allem Lebenden innewohnenden Selbsterhaltungstriebe mit der größtmöglichen Schnelligkeit wieder ausgeglichen, und zwar durch gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme in die Blutbahn von der Lymphe und den Geweben her; damit treten naturgemäß sofort Mischungsänderungen vom Charakter einer qualitativen Anaemie in die Erscheinung; aber diese sind offenbar das kleinere Übel und werden unverhältnismäßig besser und länger vertragen als irgend eine wesentliche Verminderung der absoluten Blutmenge. Bei wiederholten kleinen Blutungen wird auf diese Weise schließlich die primäre und unmittelbare posthaemorrhagische Oligaemie gar nicht mehr als solche nachzuweisen sein, sondern es werden ausschließlich die Erscheinungen einer fortschreitenden Mischungsverschlechterung zu Tage treten. Traf der Blutverlust einen Organismus mit

gesundem Blutbildungssystem, so bedeutet er im allgemeinen, das heißt wenn er groß genug war, um überhaupt zur Geltung zu kommen, und nicht so groß, um den Organismus akut zu Grunde zu richten, einen sehr kräftigen Reiz auf das Blutbildungssystem im Sinne einer gesteigerten Tätigkeit ; und war der Verlust ein einmaliger, dann dauert es auch nicht lange, bis er wieder vollkommen ersetzt ist. Traf hingegen die Blutung einen an sich kranken Organismus, insbesondere einen mit krankem oder doch minderwertigem Blutbildungssystem, so kann auch eine verhältnismäßig bescheidene Blutung, die sonst nur als Reiz zur Geltung käme, verhängnisvoll werden, nicht indem sie gleich den Tod herbeiführt, sondern dadurch, daß sie eine weitere Schädigung und Belastung für ein Gewebe setzt, das schon den alltäglichen Anforderungen nur schwer nachzukommen vermochte ; die Blutung wird also entweder nur mit vieler Mühe und vielleicht nach langem Zögern und Darniederliegen des Markgewebes ausgeglichen werden, oder aber sie bildet die kleine Ursache für eine völlige Erschöpfung des Marksystemes. In diesem Sinne minderwertig scheint nicht nur das Markgewebe notorisch Kranker, etwa kachektischer Menschen zu sein, sondern auch jenes bloß unterernährter, sonst gesunder Menschen und ebenso, wenigstens zumeist, das Markgewebe in höherem Alter. Eine gleiche Erschöpfung des Markgewebes wird aber auch bei Ausschluß dieser ungünstigen Momente, also bei völlig normal reaktionsfähigen Menschen durch immer wiederholte Blutverluste herbeigeführt werden können, wenn sie einander so rasch folgen und soweit von Belang sind, daß der frühere vor Eintritt des nächsten nicht ausgeglichen werden konnte. Ist es einmal soweit gekommen, so kann entweder nur schleunigste Unterdrückung jeder weiteren Blutung noch eine sehr zögernde und mühsame Erholung ermöglichen, oder aber es ist schließlich trotz völliger Ausschaltung jeder Blutung eine Erholung des Markgewebes und damit eine Heilung nicht mehr zu erreichen und die primär in der Peripherie angreifende Anaemie endigt tödlich infolge einer Erschöpfung des zentralen Bildungsapparates.

Außer den Blutverlusten sind ohne Zweifel Giftwirkungen die häufigsten und stärkstwirkenden Ursachen für die Entstehung anaemischer Zustände.

Auch Gifte können primär sowohl im kreisenden Blute angreifen als im blutbildenden Markgewebe ; und im Kreis-

2) Eiweißverarmung des Blutplasmas ; Hydraemie ;

laufe haben wir sogar zwei ziemlich streng voneinander zu trennende Angriffspunkte zu unterscheiden: die Erythrozyten als solche und die flüssige Zwischensubstanz des Blutes, das Plasma. Während die ersteren in innigen Wechselbeziehungen und in direkter Abhängigkeit zum Markgewebe stehen, ist das Plasma erstens in seiner Entstehung und Zusammensetzung durchaus unabhängig vom Marke und hat zweitens eine ganz andere Aufgabe zu erfüllen als die Erythrozyten. Das Plasma ist nicht nur in seiner Menge, sondern vor allem in seiner chemischen Zusammensetzung abhängig von der Funktion ganzer Organsysteme, insbesondere jener, welche die Nährstoffzufuhr, den Stoffabbau und die Restausscheidung beherrschen, da es ja zum Teile der alleinige Vermittler zwischen diesen Organen ist. Daß also Erkrankungen oder Funktionsstörungen in einem dieser Organsysteme auch zu Veränderungen in der Menge und insbesondere in der Beschaffenheit des Blutplasmas führen werden, ist nur selbstverständlich; aber es erscheint auch natürlich, daß die Erythrozyten ihrerseits nicht in besonders hohem Maße von den auf diese Weise im Plasma sich abspielenden Vorgängen abhängig sein werden. Tatsächlich haben die mit den normalen und pathologischen Stoffwechselvorgängen zusammenhängenden chemischen Veränderungen im Plasma an sich mit dem Begriffe Anaemie sogut wie gar nichts zu tun. Es genügt also, hier ganz allgemein auf sie hinzuweisen und nur im besonderen jene Veränderungen im Plasma hervorzuheben, welche imstande sind, ihrerseits als Schädlichkeit entweder auf das kreisende Blut oder auf die Blutbildung einzuwirken.

Es handelt sich da vor allem um krankhafte Eiweißverarmung des Blutplasmas unter gleichzeitiger Zunahme seines Wassergehaltes, für die Untersuchung gekennzeichnet durch eine Herabsetzung der Dichte des Gesamtblutes und speziell des Plasmas und durch Herabsetzung des Trockenrückstandes (wiederum besonders des Plasmas) unter die Norm. Solange dieser als H y d r a e m i e oder noch klarer und schärfer als H y d r o p l a s m i e bezeichnete Zustand nicht mit Veränderungen in der Morphologie der zelligen Elemente, vor allem also der roten Blutkörperchen vergesellschaftet ist, tritt er bei der klinischen Untersuchung kaum hervor, wenn man nicht eigens auf ihn seine Aufmerksamkeit gerichtet hat. An sich hat er, wenn er allmählich entstanden und nicht zu

hochgradig ist, auch keine direkte Schädigung der kreisenden Erythrozyten und allem Anscheine nach auch keine Schädigung der Blutbildung zur Folge, ist also weder als Anaemie zu bezeichnen, noch mit ihr in eine unmittelbare Beziehung zu bringen. Ungelöst bleibt allerdings noch die Frage, ob nicht eine langedauernde Hydroplasmie imstande ist, namentlich wenn sie höhere Grade erreicht hat, doch schließlich einen vermehrten Abbau von Erythrozyten im Kreislaufe einerseits und vielleicht auch eine Verminderung der Zellneubildung im Markgewebe zu erzeugen. Beides ist theoretisch nicht von der Hand zu weisen, die tatsächlichen Beobachtungen aber sind wohl noch zu wenig systematisch und in zu geringer Zahl durchgeführt, als daß man aus ihnen bindende Schlüsse zu ziehen vermöchte.

Im allgemeinen habe ich aus den vorliegenden Beobachtungen über das Verhalten des Blutes bei kardialen und renalen Hydropsien den Eindruck gewonnen, daß ohne anderweitige Giftwirkung durch die bloße Verwässerung des Blutplasmas ein vermehrter Erythrozytenabbau zumeist nicht herbeigeführt wird. In diesem Sinne scheinen mir besonders die Beobachtungen an Herzkranken zu sprechen, bei denen sowohl im Zustande der frischen, wie in jenem einer lange dauernden Stauung und Hydropsie von verschiedenen Seiten (Oertel, Hammerschlag, Grawitz, Askanazy, Hess) fast regelmäßig eine bedeutende Eiweißverminderung und Wasserzunahme im Blutplasma gefunden wurde und trotzdem das Blut im ganzen konzentrierter und zellreicher erscheint. Auch an ein Darniederliegen der Erythrozytenbildung im Markgewebe ist unter solchen Umständen nicht zu denken, und wenn sich z. B. bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen, insbesondere bei jenen, welche mit Hydropsie und mit einer gewissen Neigung zu urämischen Zuständen einhergehen, neben einer konstanten Hydroplasmie auch echt anaemische Veränderungen im Blute finden, so müssen wohl außer der Verwässerung des Plasmas auch noch direkte toxische Schädigungen der kreisenden Erythrozyten und ihres Bildungsapparates oder wenigstens des letzteren durch im Kreislaufe zurückbehaltene Giftstoffe mitwirken.

a) bei kardialen Kreislaufstörungen,

b) bei Nierenkrankheiten,

Bei Nierenerkrankungen besteht ja wenigstens ein gewisser Parallelismus zwischen der Verwässerung des Blutplasmas und dem Auftreten anaemischer Erscheinungen insoferne, als z. B. die schleichend entstehenden Schrumpfnieren und jene

Formen gutartiger chronischer Nephritis, welche jahrelang ohne Ödeme und auch ohne wesentliche subjektive Beschwerden bestehen, weder eine Verwässerung des Plasmas, noch eine Störung in der zelligen Zusammensetzung des Blutes hervorrufen, während jene anderen Formen, die zur Bildung von Hydrops und zu urämischen Erscheinungen neigen, regelmäßig mit einer ausgesprochenen Hydroplasmie und sehr häufig, wenngleich nicht immer, auch mit einer Verminderung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte einhergehen. Aber gerade in diesen Fällen ist nicht nur der Wasserhaushalt des Organismus gestört, sondern es werden immer auch in beträchtlicher Menge Stoffwechselprodukte im Körper zurückgehalten, die eine ausgesprochene Giftwirkung entfalten und die wohl auch geeignet sein dürften, weniger die kreisenden Erythrozyten zu schädigen und zu vermehrtem Abbau zu bringen, als herabdrückend auf die erythroplastische Funktion des Markgewebes zu wirken. Bei den akuten und chronischen haemorrhagischen Nephritiden muß übrigens der in vielen Fällen gar nicht geringe und doch immer längere Zeit hindurch andauernde Blutverlust als anaemieerzeugender Faktor in Betracht gezogen werden. Auch bei den Nephritiden dürfte es sich meines Erachtens also mehr um ein Nebeneinander von Hydroplasmie und zellulärer Anaemie infolge koordinierter, aber deswegen nicht unbedingt gleichartiger Schädigung beider Systeme durch krankhafte Folgen der renalen Funktionsstörung handeln.

Wir sehen also aus diesen Feststellungen, daß krankhafte Stoffwechselstörungen zwar in einigen Fällen einen wesentlichen Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutplasmas ausüben, daß mitunter auch durch deren Produkte eine selbständige Schädigung des Erythrozytensystemes stattfindet, daß aber die etwaigen Veränderungen im Plasma kaum jemals den unmittelbaren Anstoß zu einer wirklichen Anaemie geben. Die Selbständigkeit der flüssigen Interzellularsubstanz des Blutes und seiner zelligen Elemente ist also in dieser Hinsicht geradeso wie bezüglich ihrer Bildung und ihrer Aufgaben im Dienste des Gesamtorganismus eine außerordentlich weitgehende, und es ist deshalb gewiß ein nicht zu billigender Standpunkt, wenn manche Autoren, z. B. Biernacki, ohne Wahl alles als Anaemie bezeichnen, was durch eine Trockenrückstandverminderung, also Wassermehrung im Blute gekennzeichnet ist. Wir wollen damit die Bedeutung dieser

Vorkommnisse für den Stoffhaushalt des Organismus und für andere krankhafte Vorgänge nicht im entferntesten unterschätzen, aber für die Vitalität der Blutzellen und für die Blutbildung, das heißt also mit anderen Worten für die Entstehung anaemischer Zustände spielen sie wohl nur eine sehr untergeordnete Rolle.

c) bei akuter Blutungsanaemie,

Bisher haben wir im wesentlichen von einer Hydroplasmie infolge von Eiweißverarmung des Plasmas gesprochen, bei welcher die vom Salzgehalte abhängige molekulare Konzentration nur wenig verändert ist. — Ist auch die letztere wesentlich mitbetroffen, d. h. durch Herabsetzung des Salzgehaltes erniedrigt, so kann allerdings eine bedeutend stärkere Einwirkung des so veränderten Plasmas auf die roten Blutkörperchen als wahrscheinlich angenommen werden. Solche Veränderungen werden sich aber wohl hauptsächlich nur bei ganz stürmischer Flüssigkeitsresorption in die Gefäße herausbilden, also vor allem nach schweren Blutverlusten bei der akuten Blutungsanaemie. Hier halte ich dann eine direkt schädigende Wirkung des plötzlich schwer veränderten Plasmas auf die kreisenden Erythrozyten im Sinne eines gesteigerten Abbaues für vollkommen sicher.

d) als Begleiterscheinung andersartiger Anaemien.

Auf der anderen Seite aber muß ich weiterhin mit Nachdruck darauf hinweisen, daß Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas, besonders in seinem Eiweißgehalte, eine ganz bedeutungsvolle Rolle als Begleiterscheinung schwer anaemischer Zustände spielen und daß sie neben den morphologischen Befunden in vielen Fällen sehr gut zur Kennzeichnung des betreffenden Anaemietypus verwertet werden können. Es ist hier nicht der Ort darauf näher einzugehen, das wird später geschehen bei der Erörterung der einzelnen klinischen Bilder; nur soviel möchte ich bemerken, daß diese Verhältnisse wesentlich verschieden sind, je nachdem, ob es sich um eine primäre Herabsetzung oder qualitative Veränderung der zellbildenden Tätigkeit des Markgewebes oder um eine primäre Schädigung der Erythrozyten im Kreislaufe und jedenfalls auch im Markgewebe durch toxische Schädlichkeiten handelt. Im ersteren Falle pflegen die Veränderungen im Plasma geringgradige zu sein oder zu fehlen, im letzteren Falle aber sind sie zumeist sehr hochgradig und tragen ebenso wie der zellmorphologische Befund wesentlich zur Charakteristik des ganzen Bildes bei. Es wird auch nicht zu weit gegangen sein,

wenn ich die Vermutung ausspreche, daß die chemischen Veränderungen des Blutplasmas für minderwertig gebildete oder durch Giftwirkung geschädigte Erythrozyten nicht immer so gleichgültig sein dürften wie für normale, daß also dann sehr wohl ein Einfluß des Plasmas im Sinne eines gesteigerten Erythrozytenabbaues in Frage kommen könne; auch darauf werde ich bei Besprechung konkreter Fälle später noch eingehen müssen.

3) Primäre Schädigung von Erythrozyten und Markgewebe.

Wenn wir also im ganzen den Einfluß einer Verwässerung des Blutplasmas auf die Entstehung anaemischer Zustände gering veranschlagen müssen und damit jenen Vorgängen, welche zu solcher Verwässerung führen, nur eine ganz untergeordnete Rolle in der Ätiologie der Anaemien einzuräumen vermögen, so bleiben uns als belangreicher Angriffspunkt anaemieerzeugender Schädlichkeiten im kreisenden Blute nur die Erythrozyten selbst übrig. Aber hier stoßen wir schon auf Schwierigkeiten und ist eine so strenge Absonderung von Peripherie und Zentrum nicht mehr möglich. Das Blutplasma ist in seiner Entstehung und Zusammensetzung ja unabhängig von den blutzellenliefernden Geweben, die Erythrozyten des Kreislaufes aber entstehen im Markgewebe aus Zellen der gleichen Art, welche also jenen Schädlichkeiten, die auf die kreisenden Elemente einwirken, bis zu einem im einzelnen unbestimmbaren Grade ebenfalls ausgesetzt sein werden. Wir können demnach niemals sagen, daß eine Schädlichkeit, welche die kreisenden Erythrozyten trifft und zu gesteigertem Abbau bringt, nur durch diese periphere Einwirkung allein zur Anaemie führt. Gewiß wird in solchen Fällen anfänglich der peripheren Schädigung die Hauptrolle zufallen, weil eben die kreisenden Zellen der Giftwirkung unmittelbar und in leichtester Weise zugänglich sind; aber wenn diese Schädigung nicht so hochgradig ist, daß sie im ersten Ansturm gleich zum Tode des betroffenen Organismus führt, so wird sein Schicksal schließlich ganz wesentlich und vielleicht sogar hauptsächlich davon abhängen, ob das Markgewebe imstande ist, den entstandenen Ausfall, sei es rasch, sei es allmählich zu decken, und für diese Funktion wird nicht nur die primär vorhandene Leistungsfähigkeit des Markgewebes maßgebend sein, sondern auch der Umstand, ob und inwieweit auch der erythroblastische Apparat des Gewebes durch die im Organismus kreisende Schädlichkeit mitbetroffen und in seiner produktiven Tätigkeit beeinträchtigt

wird. Und ganz besonders wird dieser Einfluß in die Wagschale fallen, wenn die Schädlichkeit nicht nur ein einzigesmal vorübergehend einwirkt, sondern sich entweder andauernd gleichmäßig oder, was viel häufiger ist, mit zeitweiligen Remissionen und Pausen immer wieder geltend macht. Positive Beobachtungen über die Art, den Grad und die Bedeutung der Veränderung, welche vorwiegend periphér einwirkende anaemieerzeugende Gifte gleichzeitig im Markgewebe hervorbringen, liegen bisher ja nur für einzelne Krankheitstypen und noch lange nicht in solcher Zahl und so systematisch durchgeführt vor, daß wir darüber ein halbwegs abschließendes Urteil abzugeben vermöchten. Auch ist es durchaus nicht leicht, aus den Markbefunden bei Sektionen einen Schluß darauf zu ziehen, welche Rolle Schädigungen und Veränderungen des Markgewebes während des Krankheitsverlaufes gespielt haben. Wir werden also auch bei systematischen Markuntersuchungen bei den Autopsien immer auf die vielfach entscheidende Mitwirkung der klinisch-haematologischen Beobachtung angewiesen sein und müssen uns bestreben, im Blutbilde die einzelnen Befunde in Bezug auf ihre Pathogenese beurteilen zu lernen, um so die Lücke, welche die Unmöglichkeit einer direkten Beobachtung der Vorgänge im Marke während des Lebens hervorrufen muß, nach Möglichkeit auszufüllen. Erst wenn man alle Erfahrungen über die Wirkungsart der in Betracht kommenden Gifte, die Markbefunde bei den Autopsien, experimentelle Erfahrungen und die klinische Beobachtung des Blutbildes miteinander vereinigt und ihre Bedeutung gegeneinander abwägt, wird es möglich sein, die wirkliche Bedeutung der einzelnen Komponenten für die Entstehung des klinischen Bildes richtig einzuschätzen.

Einigermaßen klarer liegen die Verhältnisse bei jenen Anaemien, bei denen wir berechtigt sind, den primären Angriffspunkt der Schädlichkeit im Markgewebe zu suchen. Die einfachsten Fälle dieser Art sind jene, bei denen die Schädigung der Markfunktion durch ein mechanisches Moment gegeben ist, wenn also z. B. das Markgewebe durch ein Neoplasma, das im Markraum infiltrierend wuchert, oder überhaupt durch eine fremde Zellwucherung förmlich verdrängt wird, oder endlich, wenn es in abnormer Ausdehnung einer degenerativen Atrophie verfällt. In diesen Fällen werden wir es im wesentlichen mit einem einfachen Ausfall an Markfunktion,

also mit einem Zelldefizit zu tun bekommen. Aber nur im wesentlichen; denn dabei allein bleibt es wohl in den seltensten Fällen, am ehesten noch bei den zumeist senilen Formen der fibrösen oder gelatinösen Atrophie des Markes. Aber selbst hier kann noch ein regeneratives Moment in Betracht kommen und das Blutbild, wenn auch geringfügig, beeinflussen, da die Möglichkeit vorliegt, daß sich an Stelle des im eigenen Heim verkümmernden Markgewebes ein gleiches Gewebe an anderer Stelle aktiviert — etwa in der Milz, der Leber, den Lymphdrüsen oder sonstwo perivaskulär. Dieses extramedulläre Markgewebe ist ja wohl funktionell stets minderwertig, aber es kann doch bei geringen Ansprüchen einen teilweisen oder gar vollkommenen Ersatz schaffen, so daß sich nur bei Eintreten erhöhter Anforderungen die Schwäche des ganzen Systemes zu erkennen gibt. Und vollends bei der Tumorinfiltration des Knochenmarkes kommen außer diesem noch andere Momente in Betracht: 1.) Können aus dem durch die wuchernde Geschwulst immer mehr bedrängten Marke auch unreife Zellbildungen förmlich in den Kreislauf hineingepreßt werden; 2.) erscheint es beinahe unausweichlich, daß das übrigbleibende Markgewebe infolge seiner Massenverringerung in einen zu gesteigerter Produktion führenden Reizungszustand gerät und in diesem auch ohne mechanische Beeinflussung unreife Elemente in den Kreislauf abgibt, und schließlich ist 3.) wenigstens bei Neoplasmen die Annahme nahe gelegen, daß von diesen auch eine toxische Beeinflussung des übrigbleibenden Markgewebes sowohl als vielleicht auch des kreisenden Blutes ausgehen könne.

Teils ähnlich, teils doch wieder abweichend wird sich die Sachlage gestalten, wenn die primäre Erkrankung von den Zellelementen des Markgewebes selbst ausgeht, etwa als eine einseitig gesteigerte leukoblastische Proliferation, wie sie die myeloide Leukaemie und die übrigen minder typischen Formen der Myelomatosen darstellen. Auch hier kann es zu anaemischen Blutbildern kommen, mitunter sogar zu außerordentlich schweren; aber es m u ß nicht dazu kommen, denn Anaemie gehört nicht integrierend zum Bilde der Myelomatosen und es ist mir unverständlich, wie mehrere Lehrbücher die Leukaemien und verwandten Erkrankungen heutzutage als Untergruppen der Anaemie aufführen können. Wenn bei diesen Erkrankungen Anaemien entstehen, so können

sie auf mehrfache Weise zustande kommen. Einmal dadurch, daß die leukoblastische Zellwucherung ähnlich wie ein Neoplasma den erythroblastischen Apparat verdrängt, also vorwiegend auf mechanischem Wege, auf der anderen Seite nach einigen Beobachtungen zweifellos auch infolge eines offenbar durch toxische Einwirkung hervorgebrachten gesteigerten Erythrozytenzerfalles im Kreislaufe. Überall dort, wo das Blutbild ein leukaemisches ist, wird eben durch dieses wenigstens die diagnostische Beurteilung einer etwaigen Anaemie sichergestellt, mag auch die Klarstellung ihrer Pathogenese damit noch nicht gegeben sein ; ist aber das Leukozytenbild nicht sicher oder überhaupt nicht leukaemisch, dann drängen sich manchmal, speziell bei akuterem Verlaufe der Erkrankung, die anaemischen Erscheinungen in den Vordergrund, und dann unterliegt nicht nur die Erkenntnis der Pathogenese der Anaemie, sondern auch die Diagnose des Grundleidens oftmals den größten Schwierigkeiten.

Wenn wir schon bei jenen Formen von Anaemie, bei denen wir den Angriffspunkt kennen oder mit mehr oder weniger Recht als bekannt voraussetzen, gar nicht selten in Verlegenheit sind, die Pathogenese des anaemischen Blutbildes zu erklären, so werden naturgemäß die diesbezüglichen Schwierigkeiten noch wesentlich wachsen, wenn wir es mit Anaemien zu tun haben, bei denen wir den Angriffspunkt der Schädlichkeit nicht von vornherein kennen, sondern erst erschließen sollen, und zwar naturgemäß gerade hauptsächlich aus dem Blutbilde. In solchen Fällen können wir ja recht häufig die ätiologische Diagnose stellen, das heißt, wir kennen das Grundleiden : wir wissen z. B., daß es sich um ein Karzinom handelt und daß die vorliegende Anaemie eine Begleiterscheinung, ein Symptom des Karzinoms darstellt. — Aber wie entsteht eine Karzinomanaemie ? Beruht sie auf einer durch Karzinomgifte oder durch die Kachexie als solche hervorgebrachten Unterdrückung der Erythrozytenbildung im Knochenmarke, oder beruht sie auf einem vermehrten Erythrozytenverbrauche im kreisenden Blute, oder spielen beide Momente eine Rolle, und dann welches mehr, welches weniger ? — Leider kennen wir in anderen Fällen auch die Art der Schädlichkeit nicht, wir kennen nur das klinische Krankheitsbild als solches, in dem die Anaemie eine hervorragende oder auch, wie bei den früher erwähnten aleukämischen Myelomatosen oder bei der Chlorose die maß-

gebende Erscheinung bildet. Welcher Art ist in diesen Fällen die Schädlichkeit, wo greift sie an und auf welche Weise entsteht das Gesamtblutbild? Und welche Bedeutung hat die Blutveränderung hinwieder in der Pathogenese der ganzen Erkrankung? — Gerade in solchen Fällen ist noch weit mehr als bei den früher angeführten Krankheitsformen eine genaue Analyse des Blutbildes und die Kenntnis der Entstehungsweise seiner Einzelheiten erforderlich, um hieraus dann Schlüsse auf die Pathogenese der Blutveränderung oder gar des ganzen Krankheitsprozesses ziehen zu können.

Skizze der Blutveränderungen bei Anaemien.

Wollen wir also, meine Herren, etwas tiefer in das Wesen und die Entstehungsart der verschiedenen Anaemien eindringen, so dürfen wir weder rein morphologisch am Blutbilde haften bleiben, noch auch uns mit der Feststellung der Ätiologie, oder wenn wir diese nicht auffinden können, mit einem Schlagworte begnügen, wie es die Bezeichnung als »primäre Anaemie« darstellt, sondern wir müssen uns immer eine ganze Reihe von Fragen vorlegen, durch deren Beantwortung wir wenigstens ein Urteil über die Pathogenese des klinischen Zustandes bekommen. Die erste Bedingung für eine derartige Erforschung der Pathogenese ist und bleibt die genaue Analyse des vorliegenden Blutbildes, von dem wir als Kliniker am Krankenbette immer auszugehen haben: aber sie genügt nicht allein, sie kann erst zur vollen Geltung kommen, wenn wir mit ihr gemeinsam verarbeiten das klinische Gesamtbild und die heute doch schon ziemlich belangreichen Erfahrungen am Obduktionstische und im Laboratorium des Experimentalpathologen.

Von diesen Gesichtspunkten aus möchte ich es versuchen, eine gewisse Ordnung in das Chaos anaemischer Zustände zu bringen, wenn ich mich auch einem strengen Schematisieren unbedingt fernhalten muß, und mit Rücksicht auf die große Bedeutung der genauen Blutbildanalyse glaube ich am besten vorzugehen, wenn ich allen weiteren Erörterungen eine kurze Darstellung aller jener Veränderungen vorausschicke, welche das Blut im Verlaufe anaemischer Zustände erleidet.

1) Gesamtblut-

Über die Schwierigkeit, die Gesamtblutmenge zu bestimmen, habe ich schon oben ausführlich gesprochen.

Hier sei nur nochmals darauf hingewiesen, daß »Anaemie« durchaus nicht »Oligaemie« bedeutet. Die Blutmenge kann ja vermindert sein, und die Oligaemie kann unmittelbar zum Tode führen; das ist aber nur bei der Verblutung der Fall. Bei allen übrigen Anaemieformen spielt die Verminderung der Gesamtblutmenge keine ausschlaggebende Rolle, wenn sie auch manchmal mit mehr oder weniger Recht behauptet und angenommen wird. Es liegen nur spärlich neuere diesbezügliche Beobachtungen vor bei Haldane und Smith, Plesch, Morawitz und Siebeck *). Gerade bezüglich der letztgenannten Untersuchungen, die am Arme mit Hilfe eines Plethysmographen gemacht wurden, muß ich aber bemerken, daß eine Verminderung der Blutmenge in der Peripherie doch nicht ausreicht, um eine gleiche Verminderung im Gesamtorganismus mit Sicherheit zu erschließen, da das dem peripheren Gefäßsysteme förmlich antagonistisch entgegengestellte Splanchnikusgebiet außer Betracht bleibt. Dagegen scheint es keinem Zweifel zu unterliegen, daß weder bei der Chlorose, noch bei der perniziösen Anaemie eine nennenswerte Verminderung der Blutmenge besteht oder bestehen muß, daß wir vielmehr bei der ersteren sogar von einer Neigung zu Vermehrung der Blutmenge sprechen können, welche dann allerdings nicht durch Zunahme der zelligen Elemente, sondern durch Steigerung des Plasmagehaltes hervorgebracht wird, durch eine Polyplasmie. Gewiß ist weiters bei sehr vielen Anaemien das gegenseitige Verhältnis von Erythrozyten- und Plasmavolumen zu Gunsten des letzteren verschoben, wie das am einfachsten mit Hilfe des Haematokriten gezeigt werden kann. Übrigens hat auch diese Feststellung keine weitere praktische Bedeutung, weil sie sich ja ohneweiters schon aus den Zahlenverhältnissen der Erythrozyten und dem morphologischen Blutbilde handgreiflich ergeben muß.

2) Polyplasmie.

Von sonstigen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Gesamtblutes ist zunächst die Blutdichte zu erwähnen, welche nur bei reiner Oligaemie unverändert, sonst aber stets herabgesetzt ist; fast bei allen Anaemien ist auch die Dichte des Plasmas vermindert. Doch ist gerade das gegenseitige Verhältnis dieser Werte von Interesse. Bei manchen Anaemien, so insbesondere bei der Chlorose, betrifft

3) Blutdichte.

*) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 59.

die Schädigung weitaus überwiegend die Erythrozyten, die eiweiß-, das heißt also im wesentlichen haemoglobinarm sind und daher ebenso wie durch sie das Gesamtblut spezifisch leicht sind, währenddem das Plasma nur eine geringfügige oder gar keine Eiweißverarmung erkennen läßt und daher im spezifischen Gewichte nur wenig von der Norm abzuweichen pflegt. Bei anderen Krankheitsformen, so z. B. bei den meisten symptomatischen Karzinomanaemien, sind sowohl Erythrozyten als Plasma eiweißarm und spezifisch leicht, daher natürlich auch das Gesamtblut, und bei einem dritten Typus endlich, bei welchem die Erythrozyten haemoglobinreich geblieben sind, ist deren Gewicht gewiß nicht vermindert, während das Plasma in hohem Grade eiweißverarmt und spezifisch leicht ist. Zu der letzteren Art gehört vor allem die Perniziosa. Da die Blutdichte ausschließlich vom Trockenrückstand abhängig ist, müssen sich die Verhältnisse des letzteren in allen Punkten, sowohl was Gesamtblut als Erythrozyten oder Plasma betrifft, mit jenen der Dichte vollkommen decken. Und da wiederum der Trockenrückstand weitaus überwiegend vom Eiweißgehalte abhängt, so können wir aus dem Verhalten von Dichte und Trockenrückstand ziemlich genaue Schlüsse auf die Veränderungen im Eiweißgehalte des Gesamtblutes sowohl als seiner einzelnen Bestandteile ziehen.

4) Trockenrückstand und Eiweißgehalt.

5) Veränderungen der Erythrozyten:

Äußerst vielgestaltig und von der größten Tragweite für die Diagnostik und Beurteilung der Pathogenese anaemischer Zustände sind die Veränderungen der Erythrozyten. Sie betreffen ihre Zahl, ihren Haemoglobingehalt, ihre Größe und Form, das Vorkommen von Jugend- und von Degenerationsformen.

a) Zahl;

Die Erythrozytenzahl kann trotz bestehender und sogar sehr beträchtlicher qualitativer Anaemie vollkommen normal sein, ja sie kann sogar über die Norm nicht unwesentlich hinausgehen; das sind aber Befunde, welche beinahe nur in Frühstadien oder zur Zeit vorgeschrittener Rückbildung einer Anaemie zur Beobachtung gelangen, insonderheit bei der Chlorose. Meistenteils ist dagegen die Erythrozytenzahl herabgesetzt (Oligozythaemie), und zwar in außerordentlich verschiedenem Grade, oft auf die Hälfte der Norm, oftmals noch weiter, aber doch nur ausnahmsweise bis auf oder gar unter den zehnten Teil des normalen Wertes.

b) Haemoglobingehalt;

Der Haemoglobingehalt ist bei qualitativer Anaemie unter allen Umständen herabgesetzt (Oligochromaemie), und auch hier ist das Ausmaß ein ungeheuer verschiedenes. Selten sind Werte unter 15% des durchschnittlichen Normalwertes; ich selbst habe als niedrigste Zahl 7.5% zu bestimmen vermocht. Wir haben aber hier nicht nur die durch unsere Haemometer mehr oder weniger verläßlich angegebenen Haemoglobinwerte in der Raumeinheit des Blutes zu berücksichtigen, sondern mit besonderer Sorgfalt auch auf den durchschnittlichen Haemoglobinwert der Erythrozyten zu achten, der zahlenmäßig durch den Färbeindex ausgedrückt wird. Nur relativ selten gehen Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt vollkommen parallel, so daß der Haemoglobinwert der ersteren durchaus der Norm entspricht, der Färbeindex also 1.0 beträgt. Auch in diesen Fällen muß übrigens das morphologische Blutbild mitberücksichtigt werden, da ja schließlich ein Teil der Erythrozyten haemoglobinarm, ein anderer dafür ungewöhnlich haemoglobinreich sein könnte, so daß sich ein normaler Durchschnitt ergibt. Ideal gleichmäßig sehen ja die Erythrozyten bei Anaemien wohl niemals aus, aber wenn der Färbeindex wirklich möglichst genau 1.0 ist, sind auch große Unterschiede nicht zu erwarten. Sehr häufig dagegen kommen solche vor in jenen Fällen, wo die ausgesprochene Tendenz zu einer Erhöhung des durchschnittlichen Haemoglobinwertes besteht, also insbesondere bei der Perniziosa. In diesen Fällen finden sich fast immer auffällig blasse, das heißt also haemoglobinarme Zellen neben einer Überzahl abnorm haemoglobinreicher, und auf diese Weise kommt — zumeist bei stark erniedrigter Erythrozytenzahl — der erhöhte Durchschnittswert des Index zustande, der gewöhnlich zwischen 1.1 und 1.5 schwankt, ausnahmsweise aber auch bis gegen 2.0, so gut wie nie jedoch über diesen Wert hinaus ansteigt. Es ist schon jetzt mit Nachdruck darauf hinzuweisen, daß gerade diese hohen Indexwerte beinahe ausschließlich bei Anaemien beobachtet werden, bei denen die primäre Blutschädigung in einer peripheren Haemolyse zu suchen ist, so daß der Befund eine in diagnostischer wie in pathogenetischer Hinsicht hochwertige Erscheinung darstellt. In schroffem Gegensatze zu diesen Anaemieformen steht eine große Reihe anderer, bei denen gerade im Gegenteil der durchschnittliche Haemoglobinwert der Erythrozyten deutlich,

c) Färbeindex;

zumeist in hohem Grade herabgesetzt ist, so daß er etwa zwischen 0.7 und 0.3 schwankt; niedrigere Werte als der letzgenannte kommen wohl kaum zur Beobachtung, für gewöhnlich kann man sogar 0.4 als die untere Grenze hinstellen. Solche niedrige Indices kommen hinwieder sowohl bei normalen oder selbst erhöhten als auch bei mehr oder weniger stark herabgesetzten Erythrozytenzahlen zur Beobachtung, die niedrigsten Indices allerdings nicht bei den niedrigsten Erythrozytenzahlen.

Auch bei allen diesen Formen muß natürlich der Wert des Färbeindex durch die morphologische Untersuchung kontrolliert werden. Es ergibt sich dabei, daß bei beträchtlicher Herabsetzung des Index regelmäßig eine große Gleichmäßigkeit im Verhalten der Erythrozyten besteht, das heißt, sie sind alle haemoglobinarm und die vorkommenden Gradunterschiede schwanken in relativ engen Grenzen. Auch diesem Befunde kann eine große Bedeutung für die Beurteilung der Pathogenese und für die Diagnostik nicht abgesprochen werden; er ist gewissermaßen das sichtbare Zeichen einer Schädigung der Markfunktion im Sinne einer herabgesetzten Haemoglobinbildung. Denn niemals werden die Erythrozyten im kreisenden Blute durch irgendwelche Schädlichkeiten durchwegs annähernd gleichmäßig haemoglobinarm gemacht; das kann durch Blutgifte und durch stürmische Haemolyse schließlich bei einem relativ kleinen Teile geschehen, aber nicht bei der Gesamtheit. Die gleichmäßige Haemoglobinarmut ist also ein Zeichen dafür, daß die Zellen schon farbstoffarm aus den Marke kamen, während große Ungleichheit und Gegensätze für eine peripher einwirkende Schädigung sprechen. Es wäre aber Unrecht, aus diesen Tatsachen den weitgehenden Schluß zu ziehen, daß bei Anaemien mit niedrigem Färbeindex, die wir gerne als C h l o r a n a e m i e n bezeichnen, ein gesteigerter peripherer Erythrozytenabbau nicht vorkomme oder doch keine Rolle spielen dürfe; das k a n n sein, aber auch das Gegenteil kommt zweifellos vor, wie andere Erscheinungen im klinischen Blutbilde und anatomische Befunde mit Sicherheit lehren. Die Hauptrolle spielt aber doch auch dann noch die verminderte Haemoglobinbildung im Marke. Das Gros dieser Gruppe bilden die Chlorosen, die chronischen und die Spätstadien akuter Blutungsanaemien sowie die schwereren Anaemien bei malignen Tumoren.

Zwischen den beiden jetzt geschilderten Extremen, den Anaemien mit mindestens normalem, zumeist aber erhöhtem Färbeindex und jenen mit zweifelloser und bedeutender Erniedrigung, hält eine dritte große Gruppe getreulich die Mitte. Es sind das meistenteils Anaemien geringeren Grades, wie sie namentlich im Verlaufe von nicht stark anaemisierenden Infektions- und Konstitutionskrankheiten beobachtet werden; aber auch die akute Blutungsanaemie durchläuft ein solches Stadium dann, wenn noch ein Rest alter, normal gefärbter Erythrozyten aus der Zeit vor der Blutung vorhanden ist und daneben haemoglobinarme neugebildete Zellen in großer Menge auftreten. Bei diesen Formen, deren Färbeindex zwischen ¾ und 1.0 zu schwanken pflegt, wird natürlich die größte Vorsicht in Bezug auf Beurteilung der Pathogenese geboten sein, und nur die sorgfältigste Berücksichtigung aller morphologischen Einzelheiten im Zusammenhalte mit dem klinischen Krankheitsbilde wird gegebenen Falles zu einem Schlusse berechtigen können.

Nicht minder belangreich als die Erythrozyten- und Haemoglobinwerte sind nun die morphologischen Befunde an den Erythrozyten.

d) Größe und Form der Erythrozyten;

Zunächst zeigt die Größe der roten Blutkörperchen bei allen nur halbwegs schwereren Anaemien Abweichungen über die normalen Grenzwerte hinaus, nach oben sowohl wie nach unten, und wir sprechen dann von Megalo- oder Makrozyten und von Mikrozyten. Aber es ergeben sich, trotzdem das Gesagte für alle nur möglichen Anaemieformen gilt, doch im einzelnen so viele und manchmal geradezu individuelles Gepräge tragende Verschiedenheiten, daß auch der Grad, die Art und die Zahl der Größenunterschiede für die Kennzeichnung anaemischer Blutbilder eine ganz hervorragende Bedeutung gewonnen haben, insbesondere im Zusammenhalte mit den gleichzeitig vorkommenden Abweichungen von der normalen runden Form der Blutscheiben, die wir als Poikilozytose kennen gelernt haben. Bei der einen großen Gruppe der Anaemien halten sich die Größen- und Formunterschiede, wenn auch in schweren Fällen manchmal stark ausgesprochen, doch innerhalb bescheidener Grenzen und sind fast durchwegs nach einer Richtung, nämlich im Sinne einer Verkleinerung entwickelt. Wohl kommen auch hier Zellvergrößerungen vor, doch sind das nicht von Haus

aus, vom Markgewebe her abnorm groß gelieferte Elemente, sondern es sind pathologischerweise in der Peripherie gequollene Zellen, die sich als solche und damit als Degenerationsformen auch durch einzelne morphologische Eigenheiten, von denen gleich noch die Rede sein wird, zu erkennen geben. — In diese Gruppe gehören die sämtlichen Chloranaemien und ebenso die Formen mit wenig herabgesetztem Färbeindex; selten aber zeigen auch Anaemien mit hohem Färbeindex und speziell auch einzelne Typen peripher-haemolytischen Ursprungs ein gleiches Verhalten. Bei einer zweiten Gruppe hinwieder pflegen sich die Extreme zu berühren: Kleinste Mikrozyten wechseln in buntem Durcheinander mit Normozyten und echten, schon abnorm groß gebildeten Megalozyten von manchmal ganz imponierenden Maßen; und gleich hohe Grade weist dann gemeiniglich auch die Poikilozytose auf. Das ist der Typus der echten Perniziosa. Allerdings kommen auch minder extreme und vermittelnde Bilder vor, deren Beurteilung dann natürlich von anderen Gesichtspunkten aus zu erfolgen hat.

c) Polychromasie und basophile Granulierung;

Von größter Bedeutung sind naturgemäß die Erscheinungen der Degeneration und gesteigerter normaler oder pathologischer Regeneration an den Erythrozyten. Leider ist die Deutung einzelner Befunde gerade in dieser Hinsicht noch keine einheitliche und sichere; ich meine die Deutung von Polychromasie und basophiler Granulierung. Diese Befunde kommen bei allen Formen von Anaemie zur Beobachtung, ja sie finden sich sogar nicht selten gewissermaßen als Vorläufer einer Anaemie im Blute, das letztere besonders bei der Bleivergiftung. Gerade aus Anlaß dieser Zustände ist ja der große Streit über die degenerative oder regenerative Bedeutung beider Befunde entbrannt. Wie die Sache heute steht, möchte ich die folgende Auffassung hegen: Die Polychromasie kann doppelte Bedeutung haben, sowohl regenerative als degenerative. Die Erythroblasten entwickeln sich aus ursprünglich basophilen Elementen und die Basophilie ihres Protoplasmas geht erst allmählich im Verlaufe ihrer Reifung verloren. Daher sehen wir, daß die kernhaltigen Roten, und zwar insbesondere die jugendlichen und die in pathologischer Weise gebildeten Formen derselben fast ausnahmslos polychromatisch sind. Neues basophiles Material

wird dem Protoplasma zugeführt, wenn der Kern der normalen intrazellulären Auflösung verfällt, und zwar wird dabei auch das Chromatin mehr oder minder vollständig in der Weise umgewandelt, daß es sich färberisch ähnlich verhält, wie sonst die basophilen Plastinsubstanzen; es ist also durchaus möglich, daß die in den ganzen Zelleib diffundierenden Reste der basophilen Kernsubstanz zu neuerlicher Steigerung der Polychromasie beitragen oder aber eine solche wieder erzeugen, wenn sie vorher schon rückgebildet war. Das ist nicht etwa eine willkürliche Annahme, sondern diesbezügliche Befunde können unmittelbar im Mikroskope beobachtet werden. Man sieht bei stürmischer Regeneration, z. B. während rascher Besserungen des Befundes bei der Perniziosa, sehr häufig Zellen, welche bei flüchtiger Betrachtung zunächst gleichmäßig polychromatisch und kernlos erscheinen, bei starker Vergrößerung und genauer Betrachtung aber ganz deutlich aus zwei voneinander durch eine zarte Ringlinie getrennten, beinahe gleichgefärbten Anteilen bestehen, von denen der innerhalb des Ringes gelegene offensichtlich dem in weit vorgeschrittenem Chromatinabbau begriffenen Kerne entspricht. Ja selbst im Leukozytenzählpräparate kann man bei der hier verwendeten relativ schwachen Vergrößerung solche Erythrozytenbilder manchmal in voller Deutlichkeit beobachten. Es braucht jetzt nur die Ringlinie vollends zu verschwinden, und wir haben eine diffuse Polychromasie karyogenen Ursprungs vor uns. All' diese Polychromasie ist ein Zeichen der unvollkommenen Zellreifung, also ein Symptom vermehrter und vielleicht überstürzter Regeneration, und es ist dabei häufig unmöglich, karyogene und plasmogene Polychromasie zu unterscheiden; das ist auch belanglos.

Die basophile Granulierung ist nur eine Abart, gewissermaßen eine körnige Modifikation der diffusen Jugend-Polychromasie, die sich unter uns noch unbekannten aber zumeist pathologischen Verhältnissen aus ihr entwickelt. Bei der Bleivergiftung z. B. sieht man alle nur denkbaren fließenden Übergänge zwischen diffuser Polychromasie und basophiler Granulierung in diffus mehr oder minder polychromatischem oder schließlich auch in rein orthochromatischem Protoplasma; ja es hängt von der Art des Färbeverfahrens und von der Dauer der Farbstoffwirkung ab, ob man mehr diffuse Polychromasie oder mehr basophile Granulierung zur

Darstellung bringt. Der Umstand, daß diese zumeist auch mit Hilfe des Romanowskyverfahrens in dem Tone der basophilen Plastinsubstanzen färbbar ist, spricht durchaus nicht zwingend gegen ihre Herkunft aus dem Kern; der Umstand, daß sie mitunter in einem Teile der Zellen dennoch rötlich erscheint, könnte sogar sehr dafür geltend gemacht werden. Aber auch sie scheint rein plasmatischen Ursprungs sein zu können, da sie auch in Erythroblasten ohne jede Kerndegeneration und auch in solchen mit mitotischer Kernteilung beobachtet wird. Die bei den postvitalen Färbungen hervortretende basophile Tüpfelung, die Substantia granulo-filamentosa der italienischen Autoren, scheint wesensgleich mit der Polychromasie und nur ein Produkt andersartiger Darstellung zu sein. Nach dem früher Gesagten werden sich also wenigstens zum Teile die Substrate der postvital und der im Trockenpräparate darstellbaren basophilen Granulierung decken.

Aber meiner Überzeugung nach ist das, was wir unter dem Namen der Polychromasie zusammenfassen, kein einheitlicher Zustand: Ich muß daran festhalten, daß es auch eine degenerative Polychromasie gibt, welche dadurch zustande kommt, daß Erythrozyten, die schon innerhalb der Blutbahn dem Abbau entgegengehen, allmählich einen Teil ihres Haemoglobins verlieren, aufquellen und dabei Substanzen aus dem Blutplasma aufnehmen, welche eine mäßiggradige Affinität zu basischen Farbstoffen haben. Zellen dieser Art, welche bei allen Formen von Anaemie, besonders reichlich in gewissen Stadien der Blutungsanaemie und bei akuten Blutgift- und akuten haemolytischen Anaemien zur Beobachtung kommen, tragen meist schon äußerlich die Charaktere der Degeneration zur Schau: sie sind vielfach unregelmäßig gestaltet und sehen manchmal wie zerknittert oder wie angenagt aus, indem die Haemoglobinreste ungleichmäßig, mitunter streifig in ihnen verteilt sind. Manchmal, aber immerhin sehr selten, sieht man in solchen Gebilden auch basophil färbbare Körnchen und es liegt daher die Möglichkeit vor, daß es auch, allerdings verschwindend selten, eine degenerative basophile Granulierung gibt; doch will ich das noch nicht mit Sicherheit behaupten.

f) Kernhaltige Erythrozyten im Blute; ihre verschiedenen Formen und deren Bedeutung.

Allgemein wird hingegen dem V o r k o m m e n v o n k e r n h a l t i g e n E r y t h r o z y t e n i m B l u t e die Bedeutung eines Symptoms gesteigerter Regeneration zugeschrieben.

Das ist ja wohl auch in der Mehrzahl der Fälle richtig, eine bedeutungsvolle Einschränkung muß ich aber doch anbringen. Es kann nicht nur die Reizung des Markes zu gesteigerter Zellneubildung, sondern auch eine direkte, sei es toxische, sei es mechanische Schädigung dieses Gewebes zur Ausschwemmung von Erythroblasten führen. So sehen wir Kernhaltige im Blute auftreten während des Schüttelfrostes bei der Malaria und bei stürmischer Giftwirkung anderer Infektionskrankheiten oder bei Einwirkung großer Dosen direkter Blutgifte, so sehen wir ganz unverhältnismäßig große Mengen von Erythroblasten im Blute bei infiltrierender Knochenmarkskarzinose, selbst wenn die Anaemie nur gering ist, die sich dabei aber trotz der vielen Kernhaltigen stetig zu verschlechtern pflegt; so sehen wir einen ähnlichen Befund manchmal vorübergehend im Verlaufe ziemlich rasch das Knochenmark infiltrierender Lymphomatosen. Ich möchte den Befund in Fällen der ersteren Art als eine Shokwirkung auf das Markgewebe, in Fällen der letzteren Art hauptsächlich als die Folge einer mechanischen Verdrängung desselben auffassen; dieser Annahme entsprechend finden sich auch in den gleichen Stadien von beiderlei Krankheitsprozessen reichlich Myelozyten und unreife Granulozyten und es werden beide diese Elemente immer spärlicher, wenn die Markinfiltration einen hohen Grad erreicht hat, das heißt also, wenn die Verdrängung des Markgewebes bis zur Unterdrückung fortgeschritten ist.

Das sind aber wohl doch die selteneren Fälle, und auch bei ihnen können ja immerhin wenigstens zum Teile regeneratorische Bestrebungen des Markes zur Erzeugung des Blutbildes beitragen, so daß wir im allgemeinen bei der Annahme bleiben dürfen, der Übertritt von Erythroblasten in den Kreislauf bedeute zumeist eine erhöhte Neubildungstätigkeit im Marke. Aber keineswegs dürfen wir so weit gehen, den Grad dieser Tätigkeit nach dem Vorhandensein und der Zahl von Erythroblasten im Kreislaufe abzuschätzen. Denn es hat sich außerdem gezeigt, daß gerade bei der gesteigerten Blutregeneration das Auftreten von Kernhaltigen im Blute ein sehr flüchtiges und schubweises sein kann, so daß man nur bei gehäuften Untersuchungen, die dann alle paar Stunden oder doch alle paar Tage erfolgen müssen, ein Urteil darüber abzugeben vermag, ob Kernhaltige in großer Zahl vorkommen oder nicht, während es bei selteneren Untersuchungen, wie

wir sie ja gewöhnlich nur durchführen, dem Zufall überlassen bleibt, ob man gerade einen Erythroblastenschub, eine »Blutkrise«, wie das v. Noorden genannt hat, trifft oder nicht. Wenn wir also nicht eigens zum Zwecke dieser Feststellung die Blutuntersuchungen häufen, so sind wir auch nicht berechtigt, aus dem Umstande, daß wir nur spärliche oder gar keine Erythroblasten antrafen, das Bestehen einer gesteigerten Blutneubildung zu leugnen oder sie auch nur gering anzuschlagen.

Wir sehen also, daß das Auftreten von Erythroblasten im Kreislaufe ein viel zu ungleichmäßiges ist, um es etwa schematisch beurteilen zu dürfen. Wir müssen vielmehr in jedem Einzelfalle die erwähnten Möglichkeiten erst genau erwägen, ehe wir etwa einen prognostischen Schluß aus dem vorliegenden Befunde zu ziehen wagen. Einzelne oder spärliche Erythroblasten treffen wir bei schwereren Anaemien beinahe immer an, mögen diese sich nun in Verschlechterung oder in Besserung befinden, und selbst hohe Zahlen sieht man in schweren Fällen trotz fortschreitender Verschlechterung, so auch bei akuten haemolytischen und bei Blutungsanaemien selbst dann, wenn sie in raschem Zuge zum Tode führen. Auf der anderen Seite können gerade während der Rückbildung selbst schwerer anaemischer Zustände die Erythroblasten dauernd spärlich sein, auch wenn die Besserung auffällig rasch erfolgt. Allerdings sieht man aber in anderen Fällen gerade während solcher Stadien auch lange dauernde und durch ihre Stärke und Schönheit imponierende Erythroblastenschübe, denen dann rasch eine Steigerung der Erythrozytenzahl nachfolgt. Lehrreich ist die Beobachtung solcher Schübe namentlich deshalb, weil man dann insbesondere die ganze Geschichte der Erythroblastenentkernung bei häufig genug wiederholter Untersuchung im Mikroskope förmlich verfolgen kann. Man sieht dann, wie mit dem Abklingen der »Blutkrise«, wenn also die Zahl der Erythroblasten wieder abnimmt, immer mehr Elemente mit piknotischem oder karyorrhektischem Kern oder mit Karyolyse kreisen, wie die Chromatinfärbung undeutlicher wird, dann das Kerninnere ungefähr die gleiche Farbe annimmt wie das stark polychromatische Protoplasma, während nur die Kernmembran bei Romanowskyfärbung noch als sattroter Ring oder als eine oft mehrfach verschlungene Schleife zurückbleibt; dann sieht man, daß auch dieser Kernwandrest seine spezifische

Färbung verliert, als eine helle Linie erscheint, welche den etwas unregelmäßig strukturierten Kernrest noch von dem annähernd gleich gefärbten Protoplasma trennt, und daß schließlich auch dieser zarte Ring vollkommen verschwindet, wornach erst wir eine gleichmäßig polychromatische und völlig kernlose Zelle vor uns haben. Das sind Bilder von derart zwingender Klarheit und solcher Häufigkeit, daß es wirklich unmöglich ist, an der Regelmäßigkeit der intrazellulären Kernauflösung noch zu zweifeln.

Eine große Rolle spielt in den diagnostischen Erwägungen der Kliniker sehr häufig, wenn es sich um schwer anaemische Zustände handelt, die Form und der Typus der im Kreislauf zu beobachtenden Erythroblasten, und der Streit um die Bedeutung der Megaloblasten ist nicht erloschen, seit Ehrlich zum erstenmale diese Zellen beschrieben und ihnen eine ausschlaggebende Rolle für die Diagnose der perniziösen Anaemie zugebilligt hat. Für Fachleute soll diese Streitfrage heute allerdings wenigstens zum Teile ihre Schärfe verloren haben, nachdem die modernen histologischen Untersuchungen einigermaßen Klarheit über die Vorgänge der embryonalen Blutbildung geschaffen haben. — Die Vorgänge im Markgewebe bei Anaemien nehmen ungefähr den umgekehrten Weg, den die Zellentwicklung während des embryonalen Lebens nimmt. Solange der Überbedarf an Erythrozyten kein sehr großer ist, wird eine gesteigerte Vermehrung der bereits haemoglobinführenden Normoblasten des Markgewebes ausreichen, ihn zu befriedigen. Ist er größer, so werden basophile Erythroblasten zur Hilfe herangezogen werden und diese werden in umso unreiferem Zustande, also umso größer und mit umso zarter strukturiertem Kerne die Haemoglobinbildung beginnen, je größer die Anforderungen sind, je weniger Zeit sie demnach zur vorherigen Ausreifung haben. Bei großen, stürmischen Anforderungen werden also auch ganz unreife, große basophile Elemente mit großem und feinbalkig strukturiertem Kern Haemoglobin bilden und in den Kreislauf gelangen — typische Megaloblasten, wie sie im embryonalen Leben hauptsächlich während der ersten provisorischen Blutbildungsperiode entstanden sind. Darum spricht man von einem »Rückschlag der Blutbildung in den embryonalen Typus«, wenn solche Elemente in größerer Zahl oder beinahe ausschließlich in den Kreislauf gelangen. Es ist auch Tatsache, daß ein solches Vorkommnis in dieser Ausdehnung

nur bei einer einzigen Erkrankungsform regelmäßig beobachtet wird, bei der typischen, echten Perniziosa. Aber daraus ist nicht der Schluß abzuleiten, daß ein vergrößerter Erythroblastentypus, den man nicht mehr gut als Normoblasten zu bezeichnen vermag, unter anderen Umständen nicht im Blute gefunden werden könne. Im Gegenteil: Solche Zellformen, die sich aber fast immer noch dadurch von den Megaloblasten der Perniziosa unterscheiden, daß sie nicht extrem groß sind und einen recht chromatinreichen und scharf begrenzten, wenn auch großen und durch feinbalkige Struktur des Chromatingerüstes von dem Normoblastentypus abweichenden Kern haben — solche Zellformen kommen überall dort vor, wo eben durch längere Zeit ein starker produktiver Reiz auf das Mark ausgeübt wird, so daß basophile Erythroblasten zur Haemoglobinbildung herangezogen werden. An der Verwirrung, welche gerade in dieser Hinsicht auch heute noch herrscht, tragen leider zu einem sehr großen Teile die wirklichen oder wenigstens die vermeintlichen Haematologen selbst die Schuld, weil nur zu viele von ihnen gleich jeden Erythroblasten, der merklich größer ist als ein Normozyt, mag er auch einen noch so typischen Normoblastenkern haben, als Megaloblasten bezeichnen. Die Abgrenzung der Typen ist ja tatsächlich eine schwierige, aber sie kann jedenfalls nur unter Berücksichtigung des gesamten Zellbildes, nicht auf Grund der Größe allein erfolgen; und bei vermittelnden Zellformen tut man immer besser, sie nicht mit Gewalt in einen der Typen hineinzuzwängen, sondern sie entweder einfach zu beschreiben oder sie der Kürze halber mit dem von mir gerne pro domo gebrauchten Namen »Mesoblast« eben als Mittelformen zu kennzeichnen. Aber selbst wenn man so vorgeht, kommen immer noch Zellen, welchen der Name Megaloblast zuerkannt werden muß, auch bei Anaemien vor, welche sicher keine Perniziosa sind und zu dieser sicher in gar keiner näheren Beziehung stehen, während es auf der anderen Seite Typen primär-haemolytischer Anaemien gibt, welche der Perniziosa außerordentlich nahestehen und es doch höchstens zu einzelnen »Mesoblasten«, nicht aber zu Megaloblasten bringen. *Nicht ein einzelner Erythroblast, sondern nur das Blutbild als ganzes kann diagnostisch entscheidend sein.* Zu bemerken hätte ich übrigens gleich hier, daß das besondere Aussehen der Erythroblasten und speziell der Megaloblasten bei

der Perniziosa gewiß vielfach nicht nur auf einem »embryonalen« Bildungstypus, sondern direkt auf krankhaften Degenerationsvorgängen auch im erythroblastischen Gewebe unter dem Einflusse der die Anaemie erzeugenden Schädlichkeit beruht. Und da diese Schädlichkeit, wenn wir sie auch noch nicht näher kennen, gewiß eine eigenartige ist, die sich auch von der Ursache pathogenetisch verwandter Anaemieformen unterscheiden dürfte, so ist auch die Einwirkung auf das regenerierende Markgewebe eine eigenartige und ist das ganze Blutbild, trotzdem es nichts in ihm gibt, was nicht gelegentlich auch einmal bei einer anderen Anaemie vorkommen könnte, ein so gut umschriebenes.

Neben den Erythrozyten spielen die übrigen zelligen Elemente im Blute bei anaemischen Zuständen naturgemäß nur eine geringere Rolle.

6) Verhalten der Blutplättchen.

Was zunächst die Blutplättchen betrifft, so ist von ihnen nur zu sagen, daß sie bei der überwiegenden Mehrzahl der Anaemien vermehrt sind, manchmal bis zu den höchsten Graden, während nur selten eine niedrige Zahl oder gar eine ausgesprochene Verminderung Platz greift. Das letztere ist mit einer gewissen Regelmäßigkeit wiederum nur bei der Perniziosa der Fall, ohne irgend eine pathognostische Rolle zu spielen. Noch stärker und hier auch pathogenetisch von Bedeutung ist die Plättchenverminderung zumeist bei der Haemophilie — doch braucht diese Erkrankung auf der anderen Seite wieder durchaus kein anaemisches Blutbild zu zeigen, da ein solches nur nach Maßgabe der gerade vorausgegangenen Blutungen besteht. Die Vermehrung der Plättchen auf der anderen Seite kommt Anaemien der verschiedensten Ätiologie und Pathogonese zu und ist diagnostisch umso weniger zu verwerten, als man ja schließlich doch noch immer nicht weiß, was für eine Bedeutung man diesen Elementen zusprechen soll. Es steht meines Erachtens nur soviel fest, daß sie Abkömmlinge von Zellen des myeloiden Systemes sind, während die Deutung, als wären sie die ausgestoßenen Nukleoide der Erythrozyten, gerade in letzter Zeit wieder einigermaßen an Boden zu verlieren scheint. Auch ich halte sie nicht mehr für so wahrscheinlich wie vor 8 Jahren, kann mich aber auch zu einer anderen Auffassung noch nicht bekennen; vielleicht sind sie Abfälle von nicht einmal einheitlichem Ursprung, wie ich das schon im ersten Teile der Vorlesungen als möglich angedeutet habe.

7) Verhalten der Leukozyten.

Das Verhalten der Leukozyten im Verlaufe der Anaemien zeigt ja gewiß viele Abhängigkeiten von dem Funktionszustande des myeloiden Gewebes als solchen, wird aber doch im einzelnen anderen Gesetzen folgen als der Erythrozytenbefund. Wir werden wohl in der Hauptsache zwei Momente dafür verantwortlich machen müssen: auf der einen Seite die Art und die Stärke der einwirkenden Schädlichkeit und auf der anderen den Reaktionszustand und die Reaktionsfähigkeit des Markgewebes — geradeso, wie etwa bei den Infektionskrankheiten.

Viele Schädlichkeiten, welche eine Anaemie erzeugen, üben auch einen produktiven Reiz auf den leukoblastischen Apparat des Markes aus und vermitteln das Entstehen einer Leukozytose. So vor allem viele akute und chronische Infektionen, bei denen ja Anaemie gewissermaßen nur als Nebenerscheinung auftritt und die leukozytäre Reaktion die Hauptrolle spielt, aber auch akute haemolytische Attacken und akute Blutgiftwirkungen, so weiterhin maligne Neubildungen und akute Blutverluste. Naturgemäß wird es sich hiebei um eine Vermehrung der Leukozyten der myeloiden Zellreihe handeln, der Granulozyten sowohl als der großen Einkernigen; es werden unreife Elemente beiderlei Art, Myelozyten und Myeloblasten in den Kreislauf gelangen können, ebenso auch Plasmazellen, und es werden sich andererseits auch toxisch-degenerative Veränderungen an ihnen in verschiedenem Grade vorfinden können, ebenso wie bei Infektionen. Was geschieht und in welchem Ausmaße es geschieht, das ist aber durchwegs von den besonderen Verhältnissen des einzelnen Falles abhängig, und es wäre daher zwecklos, weiter davon zu sprechen.

Nur auf eines möchte ich noch besonders hinweisen: Der Erschöpfungszustand des Markgewebes, von dessen Vorkommen ich schon früher gesprochen habe und von dem ich später noch mehr werde sprechen müssen, pflegt sich, wenn nicht auf den leukoblastischen Apparat eine ganz andersartige Einwirkung geübt wird, nicht nur in einem Darniederliegen der Erythrozytenregeneration, sondern auch in einer Herabdrückung der Leukozytenbildung zu äußern, ja er tritt im Leukozytenbilde des kreisenden Blutes leichter ersichtlich zu Tage als an den Erythrozyten. Ich pflege schon seit langen Jahren in Bezug auf das Leukozytenbild bei Anaemien von einem Erschöpfungsbefunde dann zu sprechen, wenn

eine Leukopenie mit absoluter und relativer Verminderung der Elemente des myeloiden Systemes, insbesondere also der Neutrophilen, bei normaler Gesamtlymphozytenzahl und dementsprechend bei prozentischer Vermehrung dieser Elemente besteht. Solche Befunde kommen bei allen möglichen lange dauernden, den Körper und das Markgewebe erschöpfenden Anaemien zur Beobachtung: bei der Perniziosa sowohl als bei schweren Formen der Chlorose und sehr häufig bei chronischen Blutungsanaemien. Mitunter kann man einen solchen Befund auch bei Karzinomanaemie beobachten, zumeist aber nicht, weil hier oftmals eine spezielle Reizung des leukoblastischen Apparates vorliegt; von den ganz außergewöhnlichen Verhältnissen und Befunden bei infiltrierender Karzinose des Markes vollends will ich das nach dem oben Gesagten nicht mehr besonders betonen. Ein leukopenischer Befund sagt also im allgemeinen nichts oder nicht viel über die Art der Anaemie, sondern er hängt im wesentlichen von dem augenblicklichen Funktionszustande des Markgewebes ab, kann demnach auch vorübergehend sein und bei Eintritt anderer Bedingungen z. B. ganz leicht wieder in eine myeloide Leukozytose übergehen — geradeso, wie etwa eine Typhusleukopenie unter der Einwirkung einer septischen Nachkrankheit.

Daß bei Leukaemien jeder Art und jeden Ursprungs und bei den verwandten hyperplastischen Erkrankungen der beiden Leukozytenbildungssysteme das Leukozytenbild von der Natur des vorliegenden Grundleidens abhängt, während die etwa bestehende Anaemie, mag sie auch noch so hochgradig sein und sich in den Vordergrund des klinischen Bildes drängen, ein sekundäres Symptom darstellt, will ich in Kürze nur noch einmal betont haben.

8) Verhalten des myeloiden Gewebes;

Und nun wenden wir uns zu den V e r ä n d e r u n g e n d e s m y e l o i d e n G e w e b e s, welche dieses nach den Ergebnissen der experimentellen und der pathologisch-histologischen Forschung als die Matrix der für die Anaemie maßgebenden zelligen Elemente erleidet. Da muß vor allem wieder betont werden, daß für den Grad der Veränderungen nicht allein die Art und die Stärke der einwirkenden Schädlichkeit maßgebend ist, sondern in einem gleich hervorragenden Maße auch die nach allen klinischen und experimentellen Erfahrungen außerordentlich verschiedene individuelle Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft des Markgewebes.

Wohl bedeutet im allgemeinen das Entstehen einer irgendwie gearteten Anaemie zugleich einen kräftigen Reiz für gesteigerte Blutneubildung, doch darf dabei auch nicht übersehen werden, daß erstens einmal sehr viele Anaemien nicht infolge eines vermehrten Erythrozytenverbrauches im Kreislaufe, sondern infolge einer primären Schädigung des Markgewebes entstehen, und daß zweitens, auch wenn die anaemisierende Schädlichkeit der Hauptsache nach peripher an den Erythrozyten angreift, doch schließlich auch die im Markgewebe liegenden Erythroblasten nichts anderes sind als Erythrozyten, wenn sie auch einen Kern haben und nicht frei im Blute kreisen, sondern einem fixen Gewebsverbande angehören. Sie werden also wohl für die peripher einwirkenden Schädlichkeiten weniger leicht zugänglich sein, schließlich aber von ihnen doch erreicht und getroffen werden; und daß eine solche direkte Schädigung, sei sie auch noch so gering, für die ihnen zugemutete gesteigerte Proliferation nicht ohne Bedeutung sein kann, liegt auf der Hand.

α) Hyperplasie des Knochenmarkes;

Davon abgesehen ist die normale Reaktion des Markgewebes auf eine irgendwie entstandene Anaemie eine gesteigerte Zellbildung, und insoferne für diese die in dem betreffenden Alter physiologische Ausbreitung des roten Markes auch bei dichterer Drängung der zelligen Elemente nicht ausreicht, breitet sich das Mark über diese Grenzen hinaus aus, zunächst auf jene Teile des Knochensystems, welche bereits Fettmark enthielten. Dieses pflegt dann in durchaus gesetzmäßiger Weise eine Umwandlung in funktionierendes rotes Mark durchzumachen. Nehmen wir der Einfachheit halber die Verhältnisse eines erwachsenen gesunden Menschen als präexistent, der bekanntlich funktionierendes rotes Mark nur in den platten Knochen besitzt, so entsteht bei pathologisch gesteigerter Regeneration rotes Mark mit allen seinen charakteristischen Zellformen auch in den langen Knochen, und zwar beginnt die Neuansiedlung in den proximalen Anteilen der Diaphyse der proximal gelegenen Röhrenknochen beider Extremitätenpaare, zuerst also in den obersten Anteilen der Oberschenkel- und Oberarmknochen. Sie schreitet dann im Markraum peripheriewärts fort und hält schließlich in den Unterschenkel- und Vorderarmknochen den gleichen Weg inne. Die Ansiedelung ist eine herdweise: An einer Stelle sieht man zuerst das Fettmark von feinsten Gefäßchen durchzogen und um diese entsteht in rascher Entwicklung ein hellroter Herd

myeloiden Gewebes, das sich immer dichter zwischen die Fettareolen eindrängt, diese verkleinernd und zum größten Teile verdrängend. Solche Herde bilden sich in großer Zahl, fließen stellenweise zusammen, lassen aber noch immer kleinere oder größere Inseln von Fettmark zwischen sich frei; ihre Dichtigkeit nimmt im allgemeinen gegen das distale Ende des Knochens zu bedeutend ab und nur in Fällen schwerer und lange dauernder Anaemien mit energischester Gegenwehr des Organismus findet man wenigstens in den proximalen Röhrenknochen ein annähernd gleichmäßig rotes Mark.

In der feineren Struktur weicht das Markgewebe bei den meisten Anaemieformen nur unwesentlich und jedenfalls in uncharakteristischer Weise von dem normalen Bilde ab. Allerdings wechselt anscheinend in nicht unbeträchtlichem Grade das gegenseitige Verhältnis zwischen den Elementen des erythroblastischen und des leukoblastischen Apparates. Während die ersteren bei tatsächlich fortdauernd lebhafter Regeneration, mag es sich nun um eine Blutungsanaemie oder eine toxische Anaemie irgendwelchen Ursprunges handeln, sehr in den Vordergrund treten und reichliche karyorrhektische Figuren in den Erythroblasten auf die rasche Reifung der wuchernden Elemente hindeuten, kommt es bei anderen Anaemiefällen, die zu einer Erschöpfung der Regeneration geführt haben, vor, daß die Erythroblasten geradezu auffällig an Zahl gegenüber den leukozytären Elementen zurücktreten. Und auch unter den letzteren macht sich dann eine Abweichung von dem normalen und dem bei lebhafter Regeneration üblichen Bilde des Überwiegens der granulierten einkernigen, gelapptkernigen und polymorphkernigen Elemente insoferne geltend, als in außergewöhnlich reicher Zahl Myeloblasten vorhanden sind, deren granuläre Differenzierung im Rückstande bleibt. Diese beiden Befunde sind wohl die anatomischen Unterlagen für den früher bei Besprechung des peripheren Blutbildes gekennzeichneten Erschöpfungsbefund. Sie sind sowohl experimentell bei Tieren als auch anatomisch beim Menschen auffällig oft bei längerdauernden und schweren Blutungsanaemien erhoben worden, selbst bei kräftigen Leuten im mittleren Alter, so daß wir annehmen müssen, längerdauernde und schwere Blutungen seien eine für die Markfunktion besonders gefährliche Schädigung. Damit stimmt das bei solchen Fällen ungemein häufige Auftreten des Erschöpfungsbefundes im Blute

b) Markerschöpfung;

gut überein; immerhin aber habe ich, wenn auch nach monatelangem Zögern, auch schwere Fälle dieser Art sich noch erholen sehen. Das gleiche Vorkommnis ist mehrfach auch, besonders von N a e g e l i als Teilerscheinung des Markbefundes bei der perniziösen Anaemie beschrieben worden, der im übrigen durch große Ausbreitung des roten Markes und durch das Auftreten von verschieden großen und verschieden reichlichen Zellherden megaloblastischen Charakters ausgezeichnet ist. Aber auch hier zeigt ein Zurücktreten des erythroblastischen Apparates und abnormes Hervortreten der Myeloblasten im leukoblastischen Systeme gewiß nur die eingetretene Markerschöpfung an; wo es zu solcher noch nicht gekommen war, bewegt sich der Zellbefund, von dem starken Hervortreten der Megaloblasten abgesehen, auch hier in den gewöhnlichen Bahnen. Ich habe z. B. einen schweren Fall perniziöser Anaemie mit typischem Blutbilde und vielfach remittierendem Verlaufe durch beinahe 5 Jahre bis zum Tode beobachtet, und als dieser schließlich ohne wesentliche Komplikation eingetreten war, fanden sich im Marke doch ungeheure Massen von Erythroblasten verschiedenster Art, und im leukoblastischen Apparate überwogen ganz imponierend die granulierten Elemente. Zweifellos spielt sowohl bei den perniziös-haemolytischen als bei den Blutungsanaemien die individuelle Widerstandskraft und Disposition eine ganz außerordentlich große Rolle, was gerade die schroffen Gegensätze der Markbefunde in verschiedenen Fällen bei anscheinend einander gleichwertigen Schädlichkeiten dartun.

c) Extramedul- [illegible] myeloidem [illegible]

Was ich bisher beschrieben habe, ist aber nur der erste Schritt der Markreaktion, bei welchem es nur bei kurzdauernden und relativ leicht abwehrbaren Anaemien bleibt, und von schweren und langwierigen Formen fast nur bei den posthaemorrhagischen. Wie das bei der Chlorose ist, weiß man nicht; sonst jedoch ist es die Regel, daß sich ganz ähnlich wie bei schweren Infektionen und ähnlich wie bei der Krankheitsgruppe der myeloiden Leukaemie auch bei schweren Anaemien verschiedenen Ursprungs m y e l o i d e s G e w e b e a u c h a u ß e r h a l b d e s K n o c h e n m a r k e s entwickelt, und zwar kann das an allen jenen Stellen geschehen, wo in der ersten Periode des Embryonallebens myeloide Blutzellenbildung stattgefunden hat. Regelmäßig spielt aber jetzt nicht die Leber, sondern die Milzpulpa die hervorragendste Rolle und regelmäßig entstehen myeloide Zellbildungsherde auch zuerst in ihr.

Erst in zweiter Linie kommt das perivaskuläre Gewebe der Leber, sowohl intra- als interazinöses in Betracht, dann aber gelegentlich auch das gleiche Gebiet in Lymphdrüsen, im Netz, in der Niere und so weiter. Ich weise auf diese Vorgänge jetzt nur ganz summarisch hin, weil ich davon ja schon früher ausführlicher gesprochen habe. — Daß die extramedulläre Blutbildung in Fällen von weit vorgeschrittener osteosklerotischer oder gelatinöser Atrophie des Knochenmarkes ebenso wie beim Vordringen infiltrierender Neoplasmen im Marke die einzige Möglichkeit ist, vermittelst welcher der Organismus der fortschreitenden Anaemisierung entgegentreten kann, brauche ich wohl auch nur wieder einfach in Erinnerung zu bringen. Gewiß wird aber die Widerstandskraft derartig von vornherein geschädigter Organismen gegenüber anaemisierenden Schädlichkeiten eine sehr geringe sein, wie sie ja überhaupt schon im höheren Alter, auch ohne daß solche anatomisch nachweisbare Degenerationsvorgänge bestünden, eine ganz wesentlich geringere wird. Dann können nur zu leicht relativ geringe Schädlichkeiten zu schweren Folgen führen, indem sie eine frühzeitige Markerschöpfung auslösen.

d) Markaplasie.

Es gibt aber auch Fälle von schweren Anaemien, bei denen schon im klinischen und im Blutbilde das Fehlen einer regenerativen Abwehr des Blutbildungssystemes auffällt und bei denen sich schließlich anatomisch wirklich deren vollkommenes Ausbleiben oder höchstens eine rudimentäre Andeutung findet, ohne daß irgend ein ersichtlicher Grund für dieses Versagen bestünde. Es finden sich in solchen Fällen kaum hie und da ein paar kümmerliche rote Gefäßnetzchen im Diaphysenmarke der Röhrenknochen, jede kompakte Markbildung fehlt aber im Knochensystem geradesogut wie außerhalb. Ob nun eine besondere Art der Schädlichkeit vorliegt, welche das Ausbleiben jeder Reaktion verschuldet, oder ob eine schon vorher bestehende besondere Beschaffenheit des Blutbildungssystemes daran schuld ist — das sind bis heute noch unaufgeklärte Fragen. In einzelnen Fällen dürfte die letztere Annahme zu Recht bestehen, dann nämlich, wenn sich bei derartigen aplastischen Anaemien, wie sie mit Ehrlichs Namengebung genannt werden, eine abnorme Enge und Zartheit des Gefäßsystemes nachweisen läßt: Eine Hypoplasie des Gefäßsystemes kann leicht eine Hypoplasie des mit ihm innigst zusammenhängenden Blutbildungssystemes erklären.

26. Vorlesung.

(Allgemeines über Anaemien — Fortsetzung: Pathogenese und Einteilung.)

Nachdem wir uns nun, meine Herren, einen flüchtigen Überblick über die im kreisenden Blute und im Blutbildungssysteme bei anaemischen Zuständen vorkommenden Veränderungen verschafft haben, obliegt es uns als nächste Aufgabe, des weiteren den Ursachen und Entstehungsbedingungen dieser Krankheitsbilder nachzuforschen und darnach zu sehen, ob es uns gelingen wird, eine ätiologische, pathogenetische oder überhaupt nur eine praktisch-zweckmäßige Gruppierung der Anaemien durchzuführen.

Pathogenese der Anaemien.

Die Schädlichkeiten, welche anaemische Zustände herbeiführen, können körperfremden Ursprungs sein und von außen her in den Organismus eindringen, sie können jedoch auch im und vom Körper selbst gebildet werden oder endlich als Produkte der Wechselwirkung von äußerer Schädlichkeit und Organreaktion entstehen. Eine strenge Abgrenzung von exogenen und endogenen anaemisierenden Schädlichkeiten wird sich also nicht durchführen lassen. Wir werden uns vielmehr zunächst an die Wirkungsart dieser Schädlichkeiten halten müssen und wollen sie in diesem Sinne der Reihe nach vornehmen.

Von der Bedeutung und Wirkungsweise der Blutverluste in Bezug auf die Entwicklung anaemischer Zustände habe ich

schon früher soviel gesagt, daß ich mich jetzt damit begnügen kann, noch einmal auf sie hinzuweisen; das gleiche gilt von den Herz- und Nierenkrankheiten und den Leukaemien. Umso größere Beachtung erfordern dafür die sogenannten eigentlichen Blutgifte, die haemolytisch wirkenden Giftstoffe verschiedener Herkunft und endlich die schädigenden Einflüsse, welche infektiöse und parasitäre Erkrankungen sowie die Neubildungen auf das Blut und sein Bildungssystem zu üben vermögen.

Wenden wir uns also zunächst den sogenannten Blutgiften zu.

I. Wirkungsweise der «Blutgifte».

Eine erste Gruppe wohlcharakterisierter Giftstoffe wirkt direkt auf das Haemoglobin ein und verändert es derart, daß es zum respiratorischen Gaswechsel untauglich wird. Ob dabei zugleich eine morphologische Veränderung oder vermehrte Zerstörung von Erythrozyten und ein Übertritt des veränderten Blutfarbstoffes in das Plasma erfolgt, ist verschieden je nach der Art des Giftes und wohl auch je nach der Stärke seiner Einwirkung.

1) Methaemoglobinbildung.

Eine ganze Reihe von derartigen Giften erzeugt aus dem Oxyhaemoglobin Methaemoglobin, das, wie Sie wissen, die gleichen Mengen Sauerstoff wie jenes aber in einer für den Gasaustausch im Organismus zu festen Bindung enthält. Bei akuter Einwirkung derartiger Gifte wird das Blut schokoladefarben, es erfolgt eine vielfache Zertrümmerung, Auflösung und Auslaugung von Erythrozyten, bei etwas längerer Dauer können auch zahlreiche Erythroblasten ins Blut gelangen und eine starke Leukozytose mit Myelozytose tritt auf. Unter den stürmischen Erscheinungen von Asphyxie und Zyanose, unter Bewußtseinsstörungen und Krämpfen kann es rasch zum Tode kommen, während in günstig endigenden Fällen auch nach schweren Anfangserscheinungen die Heilung eine verhältnismäßig rasche zu sein pflegt. — Praktisch kommt von derartig wirkenden Giften zunächst eine ganze Reihe von Medikamenten in Betracht, wie chlorsaures Kali, Antifebrin, Maretin, Laktophenin, Pyrogallol, sehr viel seltener auch Amylnitrit, Phenazetin, Orthoform und Phenolphthalein. Außerdem kommen jetzt bei der Blüte der chemischen Industrien gar nicht selten gewerbliche Vergiftungen dieser Art vor mit Anilin und seinen Derivaten, Nitrobenzol und Nitroglyzerin, Phenylhydrazin und so weiter. Experimentell werden neben mehreren der genannten Stoffe besonders auch Pyrodin und Toluylendiamin häufig zur künstlichen Erzeugung einer Blutgiftanaemie herangezogen.

2) Bildung von anderen irrespirablen Haemoglobinverbindungen.

Andere Giftkörper, welche wir dieser Gruppe am besten anschließen können, führen zu ganz spezifischen Verbindungen des Haemoglobins mit einzelnen ihnen angehörigen Atomgruppen: mit NO, CO und CN und wahrscheinlich auch mit HS. — Es sind das eben die Vergiftungen mit Stickoxyd, Kohlenoxyd (Kohlendunst und Leuchtgas), mit Blausäure und Cyankalium und endlich jene mit Schwefelwasserstoff.

3) Haemolyse und Haemoglobinaemie.

Eine zweite Gruppe von körperfremden Substanzen entzieht den kreisenden Erythrozyten direkt und ohne chemische Veränderung das Haemoglobin. Es entsteht eine Haemoglobinaemie und ein verschieden großer Teil der Erythrozyten wird zu Blutschatten gemacht. Die haemolysierende Wirkung der verschiedenen Substanzen scheint nicht in gleicher Weise vor sich zu gehen, wie ich schon früher gelegentlich andeutete. Das äußert sich auch in der außerordentlich verschiedenen Widerstandsfähigkeit der gleichen Erythrozyten gegenüber verschiedenartigen haemolysierenden Giften: Die Resistenz gegenüber hypotonischen Flüssigkeiten, also gegen Wasserhaemolyse, ist oft vollkommen normal oder anscheinend sogar erhöht, während sie gegenüber toxischen haemolysierenden Schädlichkeiten herabgesetzt erscheint. Naturgemäß ist auch die Einwirkung der verschiedenen Schädlichkeiten nicht auf alle Erythrozyten des Blutes eine gleich starke: manche Zellen erliegen ihr leichter, andere zeigen eine größere oder gar eine dauernd vor der Auflösung schützende Widerstandskraft. Offenbar macht auch die lipoide Hülle, deren Schädigung durch die Giftwirkung ja die Vorbedingung jeder Haemolyse ist, im Laufe der Lebenstätigkeit der Erythrozyten Umsetzungen durch, und auf der anderen Seite ist anzunehmen, daß sie überhaupt individuell verschieden widerstandsfähig sei, weil ja gerade auch individuell sehr deutliche Schwankungen in der Resistenz der Erythrozyten bei gesunden Menschen beobachtet werden. Hervorzuheben ist auch vielleicht noch die Beobachtung, daß durch wiederholte Einwirkung geringer Giftdosen allmählich eine echte Immunisierung gegen die betreffenden haemolysierenden Gifte erzielt werden kann.

In diese Gruppe der körperfremden haemolytisch wirkenden Blutgifte gehört vor allem artfremdes Blut selbst. Darüber hat sich ja eine ganze Literatur entwickelt und es haben sich aus den diesbezüglichen Forschungen nicht nur theoretisch sondern auch praktisch wertvolle Folgerungen

ergeben, auf die einzugehen jedoch hier nicht der Ort ist. Die Einverleibung artfremden Blutes in den Kreislauf hat beim Menschen ebenso wie im Tierexperimente eine intensive Haemolyse zur Folge. Nach neueren Beobachtungen von verschiedenen Seiten — auch ich verfüge über eine solche — ist es auch durchaus nicht ungefährlich, ohne strenge Auswahl Menschenblut zu transfundieren. Nach den Beobachtungen von Werner Schultz*) dürften die manchmal hiebei auftretenden außerordentlich bedrohlichen Erscheinungen von Kollaps, Schüttelfrost, Dyspnoe und Atmungsirregularität, von Herpes und ausgebreiteten Ödemen mit oder ohne Haemoglobinurie auf die Anwesenheit von Jsoagglutininen und Jsolysinen zurückzuführen sein, die hie und da konstatiert werden kann. Diese Feststellung wird also in Hinkunft immer vor dem Transfusionsversuche gemacht werden müssen.

Ähnlich wie artfremdes Blut wirken von körperfremden Substanzen noch Arsenwasserstoff, Saponine, das Gift der Lorchel und nach Grawitz auch gelegentlich Filix mas bei Einfuhr toxischer Dosen haemolytisch. Gleiche Wirkung erzeugt ferner das Schlangengift. Bakterientoxine erzeugen im Organismus nur ausnahmsweise eine stärkere, sich als solche erkennbar machende Haemolyse, am ehesten noch stürmisch verlaufende Sepsis. Einer noch nicht ganz aufgeklärten Kombination von parasitärer Gift- und Chininwirkung dürfte das Schwarzwasserfieber bei manchen Fällen schwerer Malaria seine Entstehung verdanken. Schließlich ist noch zu erwähnen, daß auch durch Einwirkung von zu großer Wärme und von Kälte haemolytische Wirkung erzielt werden kann. Ersteres geschieht, wie es scheint, ziemlich allgemein, aber nur in geringem Grade bei ausgedehnten Verbrennungen, letzteres nur bei Eintreffen ganz besonderer Vorbedingungen, die im Blute selbst liegen müssen, in den Fällen von paroxysmaler Haemoglobinurie.

4) Gesteigerter extravaskulärer Erythrozytenabbau infolge von Giftwirkungen.

Eine dritte Gruppe exogener Blutkörperchengifte wirkt in weniger ersichtlicher Weise schädigend auf die Erythrozyten, ich meine vor allem das Blei, dem sich als ähnlich wirkend Arsen und Quecksilber anschließen dürften. Gerade um die Bleiwirkung hat sich ein hartnäckiger Streit entsponnen, indem auf der einen Seite, insbesondere durch Grawitz

*) Verhandlg. d. 27. Deutschen Kongresses f. inn. Mediz., Wiesbaden, 1910.

die Anschauung vertreten wurde, die Polychromasie und die basophile Granulierung, welche bei keinem anderen Zustande so regelmäßig und in solchen Massen gefunden werden wie bei der Bleivergiftung, seien Produkte der unmittelbaren Giftwirkung auf die Erythrozyten, also toxische Degenerationserscheinungen. Nun ist aber von der anderen Seite, insbesondere von Naegeli mit vollem Erfolge der Nachweis geführt worden, daß die basophile Granulierung als eine Erscheinung gesteigerter, vielleicht zumeist nicht ganz normal verlaufender Regeneration aufzufassen ist, umsomehr als sie sich auch im Knochenmarke selbst ganz gesunder Embryonen nachweisen läßt. Wir haben allen Grund, dieser Anschauung im allgemeinen und im besonderen auch bei der Bleivergiftung beizupflichten, da tatsächlich die polychromatischen und basophil granulierten Erythrozyten in diesen Fällen durchaus nicht jenes Aussehen haben, das ich gerade letzthin als für die degenerativen Vorgänge dieser Art charakteristisch besprochen habe. Polychromasie und Punktierung gehen gerade hier ganz fließend ineinander über, haben also gewiß die gleiche Bedeutung, und es ist ganz sicher, daß die polychromatischen Erythrozyten der Bleivergiftung nicht degenerative sondern regenerative Formen sind; so müssen also wohl auch die basophil granulierten Erythrozyten die gleiche Deutung erfahren. Der Vorgang der Anaemisierung bei den in Rede stehenden Giftwirkungen wird also wohl so aufzufassen sein, daß durch sie die Erythrozyten ohne weitere morphologische Veränderung im Kreislaufe einem beschleunigten Abbau in den blutzerstörenden Organen zugeführt werden, daß also mit anderen Worten ihre Lebensdauer abgekürzt wird. Dadurch wird eine beschleunigte reaktive Erythrozytenneubildung im Markgewebe angeregt und durch diese allein oder vielmehr wahrscheinlich auch deshalb, weil die Regeneration durch die auch im Marke zur Geltung kommende Giftwirkung beeinflußt wird, entstehen die zahlreichen polychromatischen und punktierten Erythrozyten. Wir finden diese Elemente oft schon lange, bevor irgend eine qualitative Anaemie zum Ausbruche kommt: dann reicht eben die gesteigerte Neubildung von Erythrozyten aus, um den Mehrverbrauch zu decken und erst, wenn bei längerer und stärkerer Giftwirkung die Neubildung hinter dem Verbrauche zurückbleibt, entstehen qualitativ anaemische Befunde.

II. Wirkungsweise infektiöser Schädlichkeiten.

Bei den bisher beschriebenen Arten der Schädigung durch körperfremde Erythrozytengifte war die Wirkungsweise eine einheitliche und daher leicht zu definieren. Viel schwieriger schon ist das bei der Einwirkung jener Gifte, die durch bakterielle und protozoische Infektionen entstehen. Aller Wahrscheinlichkeit nach treffen hier öfters die beiden zuletzt angeführten Einwirkungsarten zusammen: vermehrter Verbrauch ohne morphologische Veränderungen im Kreislaufe als die gewöhnlichste Wirkungsart und haemolytische Wirkung bei besonders schweren Prozessen und vielleicht bei Zusammentreffen mehrerer begünstigender Bedingungen. Wie dem auch sei, jedenfalls ist die anaemisierende Wirkung von Infektionen in weiten Grenzen verschieden, sie hängt zum Teile ab von der Art, zu einem großen Teile aber auch von der Stärke der Infektion, sie wird durch komplikative Vorgänge, wie etwa Blutungen natürlich in wechselndstem Ausmaße beeinflußt, sie wird auch von der Widerstandskraft des befallenen Organismus einigermaßen abhängig sein — inwieweit, das entzieht sich wohl meist unserem Urteile. Ich kann mich da auf Einzelheiten nicht einlassen, sondern nur einige allgemeinere Tatsachen anführen.

a) bei akuten bakteriellen Infektionen;

Septische Kokkeninfektionen führen regelmäßig zu deutlicher Anaemie, wenn sie sehr virulent sind oftmals schon in kurzer Zeit, sonst wenigstens bei längerer Dauer. Bei foudroyanter Sepsis spielen da erwiesenermaßen direkt haemolytische Vorgänge eine bedeutende Rolle. Hier ist gleich der akute Gelenksrheumatismus anzuschließen, der als eine eigenartige Form allgemeiner abgeschwächter Sepsis namentlich in den rekurrierenden und mit fieberhaften Herzklappen- und Serosaentzündungen einhergehenden bösartigen Formen verhältnismäßig rasch zu einer oft sehr beträchtlichen Anaemie zu führen vermag. Analog ist das Verhalten bei anderen septischen Erkrankungsformen, der Pyaemie, ulzerösen Endokarditiden, Empyemen und sonstigen abgesackt-eitrigen Prozessen wie Peritonitis, Pyelitis, Paranephritis und so weiter. — Im Gegensatze zu diesen Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen bedingt eine akute Diplokokkenpneumonie nur selten eine wesentliche Anaemie; ebenso ist im allgemeinen die anaemisierende Einwirkung selbst längerdauernder Infektionen mit Typhus und verwandten Bakterien, mit Influenza oder mit Tuberkelbazillen eine geringe; aber auch hier gibt es

Ausnahmen. Bei Typhen z. B. habe ich, von Blutungen natürlich ganz abgesehen, immerhin eine nennenswerte Anaemie gesehen, wenn sie sich ungewöhnlich lange immer wieder rekrudeszierend hinzogen, oder wenn sie mehrere Rezidiven hatten. Bei der Tuberkulose muß man strenge unterscheiden zwischen den von der Krankheit selbst abhängigen Blutveränderungen und jenen, welche durch Komplikationen (Blutungen), Mischinfektionen (z. B. beim Gewebszerfall), oder durch Kombinationen mit einer selbständigen Anaemie (Chlorose) zustande kommen. Im allgemeinen erzeugt die Tuberkulose selbst keine nennenswerte Anaemie. Ausnahmen habe ich nur gesehen bei tuberkulöser Knochenkaries, sowohl in Anfangsstadien als bei vielfachem Auftreten und langer Dauer, und dann bei ausgebreiteter tuberkulöser Erkrankung des lymphatischen Systemes. Aber auch in diesen Fällen ist eine wirkliche qualitative Anaemie von belangreicher Stärke nicht häufig. Zumeist handelt es sich bei der Tuberkulose auch bezüglich des Blutes nur um eine Teilnahme an der allgemeinen Abmagerung des Organismus ohne qualitative Veränderung: es dürfte also nur eine dem Schwunde aktiver Körpersubstanz parallelgehende Abnahme der Gesamtblutmenge bestehen: meines Wissens liegen aber keine Versuche vor, die Blutmenge wirklich zu bestimmen. Etwas bedeutungsvoller scheint mir der Umstand zu sein, daß eine tuberkulöse Erkrankung, sei es nun durch ihre eigene Giftwirkung, sei es durch Vermittlung der gleichzeitigen Unterernährung imstande sein kann, auf die regeneratorische Tätigkeit des Markgewebes ungünstig einzuwirken, derart, daß andere Schädlichkeiten ein minder leistungsfähiges Blutbildungssystem antreffen und dergestalt in verstärktem Maße anaemisierend zu wirken vermögen. In diesem Sinne ist vielleicht das relativ häufige Vorkommen einer Chlorose bei jungen Mädchen zu deuten, die gleichzeitig an einer geringfügigen tuberkulösen Lungenspitzenerkrankung oder an einer derartigen Drüsenaffektion leiden. Hier liegt gewiß nicht eine tuberkulöse Chloranaemie vor, wie man so häufig lehrt, sondern ein Nebeneinander von zwei Erkrankungen, die einander in ihrem Auftreten gegenseitig begünstigen und fördern. Die typisch chlorotische Anaemie in diesen Fällen steht nicht nur im schroffsten Mißverhältnis zu der etwa nachweisbaren tuberkulösen Veränderung, die vielfach nicht über das Maß einer »verdächtigen Spitze« hinausgeht,

b) bei Tuberkulose;

und im Widerspruche zu allen sonstigen Erfahrungen über das Verhältnis zwischen Anaemie und Tuberkulose, sondern es läßt sich durch entsprechende Behandlung auch der ziemlich zwingende direkte Nachweis der gegenseitigen Unabhängigkeit führen: Unter Ruhe und Eisenbehandlung heilt die Chlorose, wenn auch mitunter erst nach ungewöhnlich langem Zögern, während der tuberkulöse Prozeß entweder nicht gleichen Schritt in der Besserung einhält, oder überhaupt unbeeinflußt bleibt, oder sogar schon jetzt oder mindestens später, und zwar ohne dann eine Anaemie zu erzeugen, weiter fortschreitet.

c) bei Syphilis;

Von Infektionen mit tierischen Parasiten kommen für die Erzeugung von Anaemie zunächst die durch Protozoen bedingten Erkrankungen in Betracht. Von den Spirillosen hat der Recurrens höchstens bei sehr schweren und wiederholten Fieberanfällen einen merklich anaemisierenden Einfluß. Belangreicher ist die Syphilis. Auch hier spielt wohl blasses Aussehen, bedingt durch eine bloß scheinbare Anaemie eine sehr wesentliche Rolle, aber es ist nicht zu leugnen, daß diese Erkrankung doch etwas häufiger als die reine Tuberkulose auch zu einer wirklichen qualitativen Anaemie Veranlassung gibt. So einerseits verschleppte, sehr hartnäckige oder mangelhaft oder gar nicht behandelte alte Fälle, andererseits in verhältnismäßig kurzer Zeit maligne Erkrankungsformen. Gewöhnlich aber sind die qualitativen Blutveränderungen bei allen diesen Formen nur relativ gering, hauptsächlich beschränkt auf eine Abnahme des Haemoglobins und des Färbeindex bei sehr geringfügiger Verminderung der Erythrozytenzahl und geringen morphologischen Veränderungen dieser Zellen. Zweifellos steht aber die Syphilis in sehr seltenen Fällen auch in direkter Beziehung zu schweren Anaemien vom Typus der Perniziosa. Über die Entstehungsmöglichkeit solcher Ausnahmszustände kann erst später eingehender gesprochen werden, jedenfalls aber ist der Einfluß der Syphilis dabei manchmal ein ausschlaggebender, da ihre Behandlung eine definitive Heilung der Anaemie herbeiführen kann. Das Verhältnis ist hier wohl das gleiche wie bei den Fällen von Bothriozephalus- oder den perniziösen Schwangerschaftsanaemien.

d) bei Protozoeninfektionen;

Über das Vorkommen von Anaemie bei der Schlafkrankheit des Menschen habe ich bislang keine Beobachtungen auffinden können. Von Bedeutung hingegen sind wieder die verschiedenen Malariaerkrankungen. Daß hier ein Mehrver-

brauch von Erythrozyten im Kreislaufe stattfindet, ist natürlich, da ja jeder Parasit während jedes seiner ungeschlechtlichen Entwicklungszyklen je einen Erythrozyten selbst aufbraucht. Bei den gutartigen Formen ist die Zahl der Parasiten im Blute allerdings keine sehr große, aber bei längerer Krankheitsdauer kann sie doch auch hier in Betracht kommen. Anders ist es bei den malignen Tropicaformen, wo manchmal jeder 3. bis 4. Erythrozyt von einem Parasiten befallen ist. Daß da eine rasch auftretende und schwere Anaemie unvermeidlich ist, liegt auf der Hand. Aber es kommt bei der Malariaerkrankung gewiß nicht nur die mechanische Zerstörung so und so vieler Erythrozyten durch den Zellparasitismus der Erreger selbst in Betracht, sondern es müssen auch Giftwirkungen mit im Spiele sein, wie vielfache Beobachtungen lehren, welche namentlich während der ersten Anfälle auch bei gutartigen Erkrankungen ein unverhältnismäßig rasches Sinken der Erythrozytenzahlen feststellen konnten. Offenbar werden beim Zerfall der Segmentationskörper Zellgifte frei, die das Blut überschwemmen und den vorzeitigen Abbau einer verschieden großen Anzahl von nicht parasitär erkrankten Erythrozyten bedingen. Daß eine solche Giftwirkung vollends in jenen Fällen stattfindet, welche zu dem als Schwarzwasserfieber bezeichneten Symptomenbilde führen, bei dem eine effektive Haemozytolyse, Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie nachgewiesen ist, braucht ja nicht erst eigens vermerkt zu werden; doch spielt hier wohl neben dem parasitären Gifte auch das als Medikament eingeführte Chinin als der zweite maßgebende Faktor eine noch nicht näher bekannte, aber sicher bedeutungsvolle Rolle. — Einzelne Autoren beschreiben bei Tropica auch ohne Schwarzwasserfieber sehr schwere, perniziosaartige Anaemien, die offenbar auch auf haemolytische Einflüsse zurückgeführt werden müssen.

e) bei Wurmkrankheiten.

Einige Worte müssen wir auch noch der Frage widmen, inwieweit und inwieferne höher organisierte tierische Parasiten, also jene aus der Reihe der Würmer für die Entstehung von Anaemien in Betracht kommen. Eine einheitliche Antwort auf diese Frage ist nicht möglich, nur eines kann von vornherein bestimmt gesagt werden, daß eine Anaemie bei Anwesenheit von Parasiten der genannten Art nicht unbedingt zu bestehen braucht und bei allen mit einziger Ausnahme der Ankylostomiasis auch sehr gewöhnlich nicht besteht. Bei dieser

letzteren sind wohl fast immer anaemische Erscheinungen klinisch und haematologisch nachweisbar, soferne einmal eine belangreiche Zahl von Parasiten im Darme schmarotzt; die Anaemie kann aber die verschiedensten Grade aufweisen und ist in ihren morphologischen Charakteren immer eine Chloranaemie, bei der höchstens, wenn die Erythrozytenzahl schon außerordentlich stark gesunken ist, der Färbeindex sich wieder etwas erhebt. Für ihre Pathogenese kommen zwei Momente als wichtig in Betracht: erstens einmal der Blutverlust, der durch das Saugen von vielen tausenden Wurmexemplaren, welche ja ausschließlich von dem Blute ihres Wirtes leben, herbeigeführt wird und seinerseits wie eben eine andere Anaemie infolge immer wiederkehrender an sich nicht hochgradiger Blutverluste auf das Markgewebe allmählich erschöpfend wirkt, und zweitens eine etwa von den Parasiten ausgehende Giftwirkung. Für die Annahme der letzteren ist scheinbar eine experimentelle Grundlage geschaffen worden durch den schon früher anläßlich der Besprechung der Eosinophilie erwähnten Nachweis eines haemolytisch wirkenden Giftes in Extrakten aus den Parasitenleibern. Nach allen Erfahrungen aber, welche wir über die morphologischen Charaktere der durch primäre Haemolyse entstehenden Anaemien besitzen, muß ich von vornherein die Wahrscheinlichkeit, daß ein haemolytischer Vorgang die wesentliche oder auch nur eine ausschlaggebende Bedeutung für das Entstehen der Ankylostomumanaemie besitze, für äußerst gering, ja gleich Null erklären. Wenn überhaupt Haemolyse in Betracht kommt, so kann sie nur eine untergeordnete Rolle zweiten Grades spielen, während die Hauptrolle einem anderen Faktor, der eben eine Chloranaemie zu erzeugen vermag, zugeschrieben werden muß; und dieser Faktor kann nach der Sachlage wohl kaum ein anderer sein als der Blutverlust, wenn man nicht noch die durchaus ungestützte Annahme machen will, daß der Parasit einen unbekannten, die Markregeneration einschränkenden Giftstoff liefere. Diese Ausführungen gelten auch für die seltenen und praktisch ziemlich belanglosen Anaemien, welche gelegentlich andere Wurmparasiten hervorrufen, mit Ausnahme des Bothriozephalus. Diese Bandwurmart führt nur in Ausnahmsfällen zu einer Anaemie, dann aber regelmäßig zu einer schweren Form, welche alle Charaktere einer haemolytischen bezw. einer Blutgiftanaemie aufweist. Sie ist also morphologisch

völlig anders charakterisiert als die Ankylostomumanaemie und die sonst gelegentlich vorkommenden leichten Wurmanaemien und pathogenetisch anders aufzufassen. Davon später mehr.

III. Wirkungsweise bösartiger Neubildungen.

Damit wäre die Anführung und allgemeine Kennzeichnung der zweifellos exogenen Anaemien abgeschlossen und wir kommen zur Besprechung einer nächsten Gruppe, über die wir insolange ein Urteil, ob exogen oder endogen, nicht abgeben können, als die Frage nach dem parasitären Ursprunge der Neoplasmen nicht gelöst ist. Ohne uns darüber weitere Skrupeln zu machen, wollen wir uns also über das Vorkommen und die Art der neoplastische Erkrankungen begleitenden Anaemien im allgemeinen äußern.

Sie sind häufige Vorkommnisse, ohne daß wir von einer Gesetzmäßigkeit sprechen könnten. Vor allem fallen die gutartigen Neubildungen weg, insoferne sie nicht zu Blutungen Anlaß geben; wenn ja, dann ist eben die Blutung das anaemieerzeugende Agens. Bei den malignen Tumoren kommt aber neben der Wirkung der gewiß hier noch viel häufigeren Blutungen auch die Frage nach einem toxischen Momente in Betracht. Über die erstere Möglichkeit läßt sich dermalen nicht weiter streiten. Aber auch die zweite muß jedenfalls zugegeben werden, da es sich bei diesen Neubildungen um Zellen handelt, welche zwar von ursprünglich normalen Körperzellen herstammen, in schrankenlos gesteigerter Wucherung aber in mannigfacher Hinsicht abweichende Eigenschaften angenommen haben und daher offenkundig auch abnorme Stoffumsatzprodukte werden liefern können. Und tatsächlich kommt man bei dem Versuche, die Anaemie bei bösartigen Neubildungen zu erklären, manchmal ohne die Annahme einer anaemisierenden Giftwirkung, möge diese nun schon von etwaigen Parasiten oder von den krankhaft wuchernden Körperzellen geliefert werden, nicht aus, wenn man auch die Bedeutung der so häufigen großen und kleinen, auch latenten Blutungen, die Resorption von Zerfallsprodukten bei der oberflächlichen Ulzeration und Jauchung, die Mitwirkung von Bakterien bei dieser, oder aber weiterhin eine etwa durch die Neubildung gesetzte Erschwerung der Nahrungszufuhr oder Nahrungsausnützung, oder endlich die mechanische markverdrängende Wirkung infiltrierender Knochenmetastasen im weitesten Ausmaße in Erwägung zieht. Diese zu fordernde Giftwirkung wird allerdings keine haemolytische sein; denn das klinische Bild der

neoplasmatischen Anaemien ist bis auf die seltensten Ausnahmen einer der schönsten und häufigsten Vertreter des chloranaemischen Typus. Es muß also, von Blutverlusten abgesehen, eine Schädigung der Blutbildung, insbesondere der Haemoglobinbildung im Markgewebe in erster Linie in Frage kommen. Weiters ist zuzugeben und hervorzuheben, daß die anaemisierende Wirkung bösartiger Neubildungen auch innerhalb der gleichen Gruppe weder eine konstante noch eine graduell nur einigermaßen vergleichbare ist. Im allgemeinen erzeugen Sarkome seltener und weniger schwere Anaemien als Karzinome; aber auch die letzteren weisen in dieser Hinsicht die größten Verschiedenheiten auf. Auch bei sehr umfangreichen Karzinomen kann auf der einen Seite eine Anaemie geradezu fehlen, während in anderen Fällen schon lange, bevor überhaupt klinisch eine Neubildung nachweisbar wird, eine oftmals schwere Anaemie gewissermaßen als Vorläufer, in Wirklichkeit allerdings als relatives Frühsymptom der Erkrankung zur Ausbildung kommt, zu einer Zeit, wo von Ulzeration, Blutung, Gewebszerfall und sekundärer Bakterienwirkung ebensowenig wie von einer mechanischen Ernährungsschädigung die Rede sein kann.

Wenn ich also auch durchaus die Meinung vertrete, daß für die Erklärung mancher Anaemien bei bösartigen Neubildungen eine von diesen selbst ausgehende Giftwirkung nicht zu umgehen ist, so bin ich andererseits doch der Überzeugung, daß die beherrschend größte Rolle bei Entstehung der Anaemie den offenbaren oder latenten Blutungen zukommt, über deren Häufigkeit und Stärke man erst in der letzten Zeit ein richtiges Urteil bekommt, seit die bequemen und sehr empfindlichen Reaktionen zum Blutnachweise insbesondere in den Exkreten bekannt geworden und allgemein in Verwendung gekommen sind. Vielleicht spielen Giftstoffe oftmals nur mittelbar eine Rolle insoferne, als sie zu einer Unterernährung und Kachexie führen und diese die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes auf die immer wiederkehrenden kleinen Blutverluste rascher erlahmen läßt, als die letzteren es schon an und für sich zu bewirken pflegen.

III. Wirkungsweise endogener Schädlichkeiten.

Nach Erledigung dieser vermittelnden Gruppe gelangen wir endlich zu jenen Formen anaemischer Zustände, welche wir mit der größten Wahrscheinlichkeit als endogen bezeichnen können. Wir müssen hier bezüglich Pathogenese und Morphologie

zwei Typen unterscheiden: einen von primär-haemolytischer Schädigung des kreisenden Blutes, der morphologisch vor allem durch den hohen Färbeindex gekennzeichnet ist, und einen zweiten, der aller Wahrscheinlichkeit nach auf einer primären Schädigung der Erythrozyten- und insbesondere der Haemoglobinbildung im Knochenmarke beruht und morphologisch den chloranaemischen Typus vertritt.

a) Primär haemolytische Giftwirkung.

Die Ätiologie der primär haemolytischen Anaemien ist uns noch unbekannt. Wir wissen nur, daß mitunter uns bekannte Schädlichkeiten zu solchen Anaemien Veranlassung geben, aber nur so ausnahmsweise, daß wir sogleich die weitere Annahme machen müssen, es seien ganz besondere Vorbedingungen dazu nötig, um bei Einwirkung dieser bekannten Schädlichkeiten eine solche Wirkung herbeizuführen. Es müssen also, mit anderen Worten, mehrere Faktoren miteinander zusammenwirken, um eine solche Anaemie zu erzeugen, und von diesen ist uns nur in seltenen Ausnahmsfällen der eine bekannt. Ich denke dabei an die schweren perniziosaartigen Anaemien, welche gelegentlich bei Erkrankung an Bothriocephalus latus oder an Syphilis oder aber während der Schwangerschaft zur Beobachtung kommen. In der unendlichen Überzahl der hiehergehörigen Erkrankungen ist uns aber überhaupt die Erkenntnis irgend einer Komponente der Ätiologie derzeit unzugänglich und man ist erst in neuester Zeit daran, ihr auf dem Umwege über die Klarstellung der Pathogenese und mit Hilfe experimenteller Forschungen näher zu kommen. Schon lange zwar hat man die Überzeugung gehabt, daß es sich um primär-haemolytische Vorgänge unbekannten Ursprunges handelt, aber erst in den letzten Jahren ist es gelungen, sie einwandfrei nachzuweisen. Es mehren sich auch die Anhaltspunkte dafür, daß es sich um Gifte handelt, welche unter besonderen, noch unbekannten Vorbedingungen von Körperzellen selbst gebildet werden, und daß diese Gifte in die Reihe der Lipoide gehören. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um eine einheitliche Ursache aller in Betracht kommenden Krankheitsformen, sondern nur um ähnlich wirkende aber untereinander verschiedene Stoffe, die dazu ganz sicher in verschiedener Stärke und verschiedener Dauer einwirken. In einer kleineren Reihe von Fällen finden wir akut haemolytische Attacken, die meist mit stürmischen Allgemeinerscheinungen, Fieber, Bewußtseinstrübungen und Delirien, häufig auch mit Erbrechen,

Diarrhöen und Ikterus einhergehen und entweder unmittelbar zum Tode führen, oder aber wieder aussetzen, von lebhafter Blutneubildung abgelöst werden und nach verschieden langer Pause von neuem auftreten. Meistens aber liegt eine mehr chronische Giftwirkung mit periodischen Verstärkungen vor, welch' letztere den eben erwähnten Attacken ähnlich sind, aber nur selten so stürmisch einsetzen und so rasch verlaufen. Es entwickelt sich so ein regelrechter Kampf zwischen der sich hartnäckig immer wieder erneuernden Schädlichkeit und dem mit Aufgebot aller Reserven für die zerstörten Blutelemente Ersatz schaffenden Knochenmarke, bis schließlich regelmäßig das letztere erliegt und der tödliche Ausgang eintritt. So entsteht das typische Bild der Perniziosa, über dessen morphologische Eigenheiten ja im Vorhergehenden schon manche Andeutungen gemacht wurden. Zwischen diesem Bilde und den zuerst geschilderten Formen akut haemolytischer Anaemien mit Ikterus besteht aber eine ganze Kette von Zwischenformen, so daß man die Perniziosa nicht als ein streng abgeschlossenes Ganzes, sondern nur als den am besten bekannten und typischesten Vertreter einer größeren, pathogenetisch innig zusammengehörigen Gruppe auffassen darf.

Um ja nicht einer falschen Auffassung Raum zu geben, hebe ich bereits Gesagtes noch einmal hervor: Es gibt haemolytische Anaemien, welche ihrer ähnlichen Pathogenese entsprechend auch morphologisch viele Züge mit dieser eben gekennzeichneten Gruppe gemeinsam haben, auch als sekundäre Erscheinung bei sonst wohlcharakterisierten Erkrankungen, so bei akuten Myelomatosen und Lymphomatosen und in seltenen Ausnahmsfällen auch bei Karzinomen.

Ich habe bisher bei Erörterung der zu Anaemie führenden endogen-haemolytischen Vorgänge immer nur von der Wirkungsweise der haemolysierenden Gifte, noch nicht aber von dem Widerstande der Erythrozyten gegenüber solcher Giftwirkung gesprochen. Aber auch diesem scheint eine Rolle in der Pathogenese mancher haemolytischen Anaemien zuzukommen und es macht den Eindruck, daß er durchaus nicht immer von gleicher Stärke ist. Diese Erkenntnis haben uns vor allem manche Arbeiten französischer Autoren gebracht, von denen später noch ganz ausführlich die Rede sein wird.

Darnach unterliegt es zunächst keinem Zweifel, daß in der Regel bei haemolytischen Anaemien die osmotische

Resistenz der Erythrozyten gegenüber der Norm nicht herabgesetzt ist und daß auch die Giftresistenz eine normale oder sogar eine (durch Antoimmunisierung) erhöhte zu sein pflegt. Es gibt aber doch eine zweite kleinere Gruppe haemolytischer Anaemien, bei welchen eine primär herabgesetzte Widerstandskraft der Erythrozyten, also eine gewisse konstitutionelle und, wie ich gleich sagen will, in manchen Fällen ererbte, familiäre Minderwertigkeit dieser Zellen haemolysierenden Schädlichkeiten gegenüber nachgewiesen werden kann. Es ist das jene Gruppe, welche von den französischen Forschern nicht gerade besonders glücklich als »haemolytischer Ikterus« bezeichnet und je nach dem Vorhandensein oder Fehlen der Hereditär und Familiarität in die Unterabteilungen des kongenitalen (familiären) und des erworbenen haemolytischen Ikterus gebracht wird.

Alle diese Krankheitsformen sind gegenüber den bisher angeführten haemolytischen Anaemien, bei welchen eine normale oder erhöhte Erythrozytenresistenz besteht, erstens durch deren Erniedrigung und zweitens durch gewisse morphologische Kennzeichen, insbesondere durch das Fehlen einer Makrozytose und Megaloblastose bei hohem Färbeindex gekennzeichnet. Die Trennung von den morphologisch mindercharakteristischen Formen der sonstigen haemolytischen Anaemien ist aber bisher nicht strenge durchzuführen, weil eben die Resistenzprüfung der Erythrozyten bei anaemischen Zuständen bisher nicht allgemein oder auch nur meistenteils gemacht wurde und weil in diesen Fällen die morphologischen Charaktere allein zur Unterscheidung nicht ausreichen. Gegenüber der typischen Perniziosa allerdings würde schon die Morphologie allein ohne Resistenzprüfung zur Unterscheidung genügen.

b) Splenogene Giftwirkung?

Schon bei den letztbesprochenen Anaemieformen spielt eine Anschwellung der Milz, welche mit dem Grade der anaemischen Erscheinungen annähernd gleichsinnig zu schwanken pflegt, klinisch eine bemerkenswerte Rolle. — Diese Bedeutung der Milz steigert sich noch bei Krankheitsfällen, über deren Wesen und deren Pathogenese volle Unklarheit herrscht und bei denen eben der Milztumor im Vereine mit an sich schwer deutbaren Blutveränderungen das Bild beherrscht. Es ist nicht zu verwundern, daß sich aus solcher Unklarheit heraus wieder ein Name ohne einheitlichen Grundbegriff entwickelte, der

Name der »Anaemia splenica«. Ich komme auf diese Dinge später im speziellen Teile ausführlich zurück; hier will ich nur gleich betonen, daß es sich bei dieser Bezeichnung um einen Sammelnamen handelt, der offenkundig ätiologisch und pathogenetisch einander völlig fremde Zustände umfaßt und deshalb nur im äußersten Notfalle eben zur Bezeichnung dessen, daß man über die betreffende Erkrankung nichts weiter weiß und beim besten Willen nichts herausbringen konnte, verwendet werden darf. Ich meide solche Bezeichnungen grundsätzlich, weil ich in ihrer Anwendung ein Hemmnis für die Erforschung der dem Einzelfalle zugrunde liegenden Vorgänge erblicke.

Das Blutbild läßt uns bei dem Bestreben, die Ätiologie oder auch nur die Pathogenese derartiger Erkrankungen zu ergründen, sehr gewöhnlich im Stiche und wir sind auf rein klinische Nachforschungen und Gedankengänge angewiesen; und auch hierin bildet der Umstand, daß wir gar so wenig über die Funktion der Milz wissen, ein großes Hindernis. Zunächst wird es sich darum handeln, festzustellen, ob die Milz zur Anaemie in einem ursächlichen Verhältnisse steht oder nicht, und im letzteren Falle, ob die Milzschwellung neben der Anaemie die beigeordnete Folge einer gemeinsamen Ursache oder aber die Folge der Anaemie und der sie etwa sonst begleitenden Krankheitserscheinungen ist. — In einzelnen bis dahin ganz unklaren Fällen ist es mir durch genaue Erforschung der ganzen Krankheitsgeschichte gelungen, in dieser Hinsicht Klarheit zu schaffen; es waren das Fälle, bei denen es sich um primäre Veränderungen mit Kreislaufstörung im Pfortadergebiete und um sekundäre und einander beigeordnete Anaemie und Milzschwellung handelte. Für andere Fälle glaubt Banti eine Lösung gefunden zu haben, indem er primäre Erkrankung der Milz in Form einer chronisch-sklerosierenden Entzündung und sekundäre Anaemie infolge gewisser, von der erkrankten Milz gelieferter Giftstoffe annimmt. Eine solche Beurteilung ist nur auf dem Wege zu sichern, daß die vermutlich primär erkrankte Milz operativ entfernt und durch diesen Eingriff der ganze Krankheitsprozeß dauernd zur Heilung gebracht wird. Eine andere Sicherstellung der Diagnose auf »Morbus Banti« gibt es dermalen nicht. — In einer dritten Reihe von Fällen wiederum sind einander Anaemie und Milzschwellung als Folgen einer gemeinsamen Schädlichkeit beigeordnet, insbesondere

bei Anaemien des frühen Kindesalters, wo das Marksystem ganz enorm reagiert und es zu einer weitgehenden myeloiden Umwandlung der Milzpulpa kommt: so in manchen Fällen von schwerer Anaemie bei hereditärer Lues und in den mit Rachitis in Zusammenhang stehenden Fällen der sogenannten Anaemia infantum pseudoleukaemica. — Immer aber bleibt noch ein beträchtlicher Teil der mit hervorragender Milzschwellung einhergehenden Anaemien ätiologisch und pathogenetisch völlig ungeklärt.

c) Primäre Schädigung der Markfunktion.

Nun gibt es auch noch ein selbständiges Krankheitsbild, das sich in seinen Haupterscheinungen als eine endogene Chloranaemie kennzeichnet, die Chlorose. Auch ihre Ätiologie ist nicht klargestellt und ihre Pathogenese nur aus Analogien und Nebenbefunden erschlossen, umsomehr als diese Erkrankung an sich stets günstig verläuft. Als gesichert können wir es betrachten, daß die Chlorose unter dem herrschenden Einflusse und unter Mitwirkung von Entwicklungs- oder Funktionsstörungen der Keimdrüsen auf die erythrozyten- und insbesondere auf die haemoglobinbildende Tätigkeit des Markgewebes entsteht. Nicht ein primär gesteigerter Blutverbrauch, sondern eine primär geschädigte Blutbildung ist das Wesentliche in der Pathogenese der Bleichsucht, wobei nicht geleugnet werden soll, daß die minderwertig gebildeten Erythrozyten auch wieder rascher als normale abgenützt und verbraucht werden könnten. Regelmäßig handelt es sich um eine schädigende Einwirkung von seiten der weiblichen Keimdrüsen während oder bald nach Erlangung der Geschlechtsreife; aber ich glaube Anhaltspunkte zu haben, daß auch später, etwa als Vorläufer des Klimakteriums ausnahmsweise ähnliche Einwirkungen zur Geltung kommen können, und endlich dürften ziemlich sicher in seltenen Fällen auch von den männlichen Keimdrüsen analoge Schädigungen ausgehen. Daß die Keimdrüsen nicht allein, sondern erst durch ihre Wechselbeziehungen zu dem System der anderen Drüsen mit innerer Sekretion das schädliche Agens hervorbringen, wird später noch ausführlich darzutun sein. — Morphologisch stellt die Chlorose den Urtypus der klassischen Chloranaemie dar, welche ja von ihr den Namen trägt; ihre wesentlichsten Kennzeichen sind schon oben wiederholt angeführt worden. Ausschlaggebend ist das hochgradige Sinken des Haemoglobinwertes der einzelnen Erythrozyten, also des Färbeindex,

welches der Verminderung der Erythrozyten lange vorauszugehen und sie ebensolange zu überdauern pflegt. Dementsprechend muß die Schädlichkeit im Knochenmarke vor allem eine Herabminderung der Haemoglobinerzeugung in den neugebildeten Erythrozyten hervorrufen, während erst in zweiter Linie auch eine Einschränkung der Zellproduktion selbst in Frage kommt.

IV. Einwirkung sozialer und hygienischer Schädlichkeiten.

Damit ist die Reihe der wohlgekennzeichneten Formen anaemischer Zustände abgeschlossen. Es erübrigt mir aber noch, eine Gruppe von Fragen zu besprechen, welche mit Verhältnissen zusammenhängen, deren Einfluß auf das Blut sowohl in den Vorstellungen des Volkes als im Munde vieler Ärzte eine große Bedeutung zugesprochen wird, während er in Wirklichkeit ein sehr geringer, beinahe verschwindender ist und höchstens als nebensächliches unterstützendes Moment bei Einwirkung anderer Schädlichkeiten in Betracht kommt. Ich meine den *Einfluß ungünstiger klimatischer, sozialer und hygienischer Verhältnisse auf das Blut*.

Man hört es ja alle Tage und immer wieder: Dieser arme Teufel ist hochgradig blutarm, weil er wenig und schlechte Nahrung hat, weil er eine elende dumpfe Wohnung besitzt, weil er sich weder frische Luft noch Sonnenschein gönnen kann, sondern den ganzen Tag über in der schlechten Luft einer Fabrik arbeiten muß, weil er infolge unzureichender Bekleidung unter Frost und Nässe leidet, oder weil er in einem ihm nicht zusagenden, zu heißen oder zu kalten, zu nassen oder zu trockenen Klima, in Kellerräumen oder gar unter der Erde, in Gruben oder Tunnels zu arbeiten gezwungen ist.

Es besteht aber, wie gesagt, ein großes Mißverhältnis zwischen diesen Vorstellungen und den Tatsachen. Um uns über diese letzteren ein klares Bild zu schaffen, müssen wir uns auf alle diesbezüglichen, teils an Menschen, teils an Tieren experimentell gemachten Erfahrungen und erhobenen Befunde stützen und wollen daher, umsomehr als später nicht mehr Gelegenheit sein wird, darauf im Zusammenhange zurückzukommen, in dieser Hinsicht die sämtlichen eben aufgezählten Schädlichkeiten der Reihe nach durchgehen.

a) Unterernährung und Hungern.

Was in erster Linie die *Ernährung* in Bezug auf *Menge und Art der Kost* betrifft, so unterliegt es keinem Zweifel, daß reichliche und gute Nahrung bei einem gesunden und sonst unter normalen Verhältnissen befindlichen

Menschen nicht nur die Bedingungen für kräftige Entwicklung der Muskeln und des Fettpolsters schafft, sondern daß sie unter den gleichen Verhältnissen auch eine besondere Reichhaltigkeit des Blutes an seinen wertvollsten Bestandteilen zur Folge haben wird. Wir sind es gewohnt zu finden, daß blühend aussehende und üppig genährte Menschen besonders hohe, über das Durchschnittsmaß nicht unbeträchtlich hinausgehende Werte für Erythrozyten und Haemoglobin aufweisen, wie sie auch hohe Trockenrückstands- und Eiweißwerte besitzen. Leichtenstern hat an sich selbst beobachtet, daß der Haemoglobingehalt seines Blutes ganz merklich zunahm, wenn er sich besonders reichlich ernährte. Eine Umkehrung dieser Erfahrungen aber ist durchaus nicht zulässig, wie mannigfache klinische und experimentelle Erfahrungen lehren.

Zunächst haben die verschiedenen jetzt wieder unmodern gewordenen und sonach vom Schauplatze verschwundenen Hungerkünstler vor Jahren mehreren Forschern Gelegenheit geboten, das Verhalten des Blutes vor, während und nach Perioden vollständiger Nahrungsentziehung zu studieren. Lange fortgesetzte Beobachtungen wurden namentlich an Succi durchgeführt[1], und diese sowohl als jene bei den kürzer dauernden Versuchen an Cetti und Breithaupt haben übereinstimmend etwa folgendes Ergebnis geliefert. In den ersten Hungertagen kann es wohl ganz vorübergehend zu einer leichten Abnahme der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte kommen, dann aber stehen die Zahlen beider sicher wieder auf der vor dem Versuche bestandenen Höhe und überschreiten diese durchaus nicht selten noch ganz merklich; insbesondere der Haemoglobinwert steht oft wesentlich höher als zu Beginn des Hungerns. Die Leukozytenzahl hingegen sinkt unter diesen Verhältnissen regelmäßig beträchtlich unter die Norm herab, zumeist unter wesentlicher Abnahme der Granulozyten und infolgedessen unter gleichzeitiger Erhöhung des Verhältniswertes der absolut unverändert gebliebenen Lymphozyten. Diese Beobachtungen stehen in vollem Einklange mit viel älteren Beobachtungen von Panum[2]) und neueren von Voit[3]) und von Sedlmair[4]), aus welchen sich bei

[1]) s. Grawitz, Klin. Path. d. Blutes, 3. Aufl. 1906, S. 237 u. ff.
[2]) Virchows Arch., Bd. 29, 1864.
[3]) Zeitschr. f. Biol., Bd. 30 (1894) u. Bd. 46 (1904).
[4]) Ebendort. Bd. 37 (1898).

gleichzeitiger Berücksichtigung der zelligen Elemente und des Blutplasmas ergab, daß infolge völliger Nahrungsentziehung bei Tieren das Blut zwar in demselben Verhältnis wie die Körpermasse im ganzen an Gewicht und Menge abnimmt — atrophiert —, daß aber dabei nur geringe Veränderungen in seiner Zusammensetzung erfolgen. Die Werte von Erythrozyten und Haemoglobin, insbesondere die letzteren, steigen eher an, nur das Plasma verarmt einigermaßen an Eiweißkörpern, und zwar annähernd in gleichem Ausmaße, ob nun die feste Nahrung allein oder zugleich auch die Flüssigkeitszufuhr entzogen wird. Wir haben es also nicht mit einer eigentlichen qualitativen, selbst nicht einmal mit einer quantitativen Anaemie, sondern einfach mit einer der Abmagerung des Gesamtorganismus parallelgehenden Abmagerung des Blutes zu tun. Grawitz*) betont jedoch, gestützt auf Tierversuche seines Schülers Kieseritzky, daß dies nur insolange gilt, als das Hungern fortgesetzt wird. Bei Wiedereinfuhr von Nahrung aber sinkt, wenigstens wenn vorher gleichzeitig die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr eingestellt worden war, die bisher erhöhte Konzentration des Blutes und des Serums ebenso wie die Erythrozytenzahl erheblich unter die Norm herab. Im Tierversuche war diese immerhin nur geringgradige qualitative Anaemie nach längstens zwei Wochen wieder normalen Verhältnissen gewichen; beim Menschen hat man solche Beobachtungen bisher überhaupt nicht durchgeführt. Die Beobachtungen von Grawitz sind aber einfach auf die Weise zu erklären, daß bei Aufhören der Nahrungs- und Flüssigkeitsentziehung die Blutflüssigkeit eben viel rascher wieder auf das ursprüngliche Maß ergänzt werden kann, als dies bezüglich der zelligen Elemente der Fall ist, zumal ja die Unterernährung für die Zellneubildung gewiß mindergünstige Verhältnisse geschaffen, das Markgewebe im Vereine mit der während des Hungerns sebstverständlich beobachteten absoluten Ruhe in eine Art von Torpor versetzt hat.

Nicht wesentlich anders als bei völliger Nahrungsentziehung gestaltet sich das Verhalten des Blutes bei fortgesetzter Zufuhr einer an Menge und Beschaffenheit unzureichenden Nahrung — bei der chronischen Unterernährung. Der Eisengehalt der Nahrung spielt dabei die geringste und

*) l. c., S. 241.

überhaupt nur insolange eine Rolle, als das unterernährte Individuum sein Körperwachstum noch nicht abgeschlossen hat, also diesem entsprechend auch noch die Blutmenge vergrößern muß. Nur in diesem Falle ist ein zu geringer Eisengehalt der Nahrung imstande, zu einer Haemoglobinverarmung des Blutes zu führen. Kinderärzte haben z. B. beobachtet, daß eine zu lange fortgesetzte ausschließliche Milchnahrung beim kleinen Kinde das Auftreten anaemischer Zustände begünstige. Vielleicht kann eine besonders eisenarme Nahrung auch hie und da als begünstigendes Moment für das Auftreten einer Pubertätschlorose in Frage kommen, ohne daß darüber eine Sicherheit zu erzielen wäre. Im späteren Alter aber spielt der Eisengehalt der Nahrung bei gesunden Menschen keine Rolle mehr für die Beschaffenheit des Blutes, da der minimale Eisenbedarf des erwachsenen Körpers auch durch eine sonst vollkommen unzureichende Nahrung gedeckt wird. Das einzige, was jetzt von Belang erscheint, ist ein zu geringer Eiweißgehalt der Nahrung. Diesbezüglich stimmen übrigens experimentelle und klinische Beobachtungen nicht ganz überein. v. Hösslin*) erklärt auf Grund seiner Tierversuche, daß auch bei ungenügender, eiweißarmer Ernährung das Blut lediglich an der Abmagerung des ganzen Körpers gleichmäßigen Anteil nehme, sonst aber unverändert bleibe. Anaemien entstehen nur durch Komplikationen besonders leicht, weil die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes bei der chronischen Unterernährung gelitten hat, oder sie treten vorübergehend bei Wiedereinführung reichlicher Nahrung auf, indem durch Flüssigkeitsaufnahme, an welcher übrigens der ganze Organismus beteiligt ist, gleich dem Körpergewichte auch die Blutmenge sich so rasch vergrößert, daß die Erythrozytenneubildung nicht folgen kann — also genau so, wie es oben für die vollständige Nahrungsentziehung festgestellt wurde. Grawitz**) hingegen fand am Menschen bei eiweißarmer und an Brennwerten unzureichender Nahrung eine Wasserzunahme und Eiweißverarmung im Plasma, insbesondere dann, wenn gleichzeitig schwere körperliche Arbeit geleistet wurde. Auch diese Veränderungen aber sind geringgradige und dürften in praxi so gut wie ausschließlich auf das Blutplasma beschränkt bleiben. Eine Abnahme von Erythrozyten und Haemoglobingehalt

*) Münchn. med. Wochenschr., 1888, Nr. 38–39.
**) Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 48.

oder gar morphologische Veränderungen an den Erythrozyten sieht man tatsächlich bei Kranken, bei denen die Behinderung der Nahrungsaufnahme die einzige wesentliche Folge der Krankheitsursache darstellt, z. B. bei narbiger Speiseröhrenverengerung, trotz hochgradiger Magerkeit und blassen Aussehens nicht. Es handelt sich wirklich im großen und ganzen doch nur um eine Abmagerung des Blutes. Es ist aber unbedingt zuzugeben, daß infolge der chronischen Unterernährung die Reaktions- und Produktionsfähigkeit des Markgewebes herabgesetzt wird, so daß sie größeren Anforderungen als sie bei dem vorliegenden Körperzustande überhaupt geleistet werden können, auch nicht gewachsen wären, und daß daher sekundär eintretende anaemisierende Schädlichkeiten mit größerem Erfolge wirksam werden müssen als bei wohlgenährten gesunden Menschen.

b) Mangel von Licht und frischer Luft.

Noch sehr viel zweifelhafter ist der Einfluß der oben aufgezählten hygienischen Schädlichkeiten auf das Entstehen von Anaemie. Eine dumpfe, licht- und luftarme Wohnung oder gar Arbeit unter der Erde können ebenso wie Kälte und Nässe oder übermäßige Hitze zwar subjektiv sehr unangenehm empfunden werden und das Wohlbefinden beeinträchtigen; sie können wohl auch dem Aufblühen und einer kräftigen Entwicklung des noch nicht ausgereiften Organismus im Wege stehen, sie können weiters ohne Zweifel die Widerstandskraft des Organismus im ganzen allen möglichen Schädlichkeiten gegenüber sehr bedeutend herabsetzen und damit die Gelegenheitsursache abgeben für verschiedenartige Erkrankungen, die gegebenen Falles ihrerseits das Blut sekundär schädigen — aber an sich vermögen alle diese Begleiterscheinungen minder günstiger sozialer Verhältnisse nicht, eine greifbare qualitative oder auch nur eine quantitative Anaemie zu erzeugen. Leute, die stets in der Stube hocken oder in Fabriken arbeiten, sehen allerdings gemeiniglich blaß aus; sie haben eine mangelhaft durchblutete Haut, weil es für eine stärkere Durchblutung an den notwendigen Reizen fehlt; aber sie sind nicht anaemisch, soferne sie nur sonst gesund sind. Sie gehören in die schon oben geschilderte Gruppe der Schein-Anaemien.

Ganz interessant sind die Beobachtungen über die Einwirkung des Lichtes auf Blutbild und Blut,

welche über Grawitz's Veranlassung Schönenberger*) teils aus der Literatur gesammelt, teils selbst angestellt hat. Danach fördert das Sonnenlicht die Entwicklung des Blutes ebenso wie des ganzen Organismus in früher Jugend, während beim erwachsenen Menschen und Tiere die Dunkelheit, das heißt der Mangel an Tages- und direktem Sonnenlichte auch bei längerer Einwirkung keine Schädigung des Blutes hervorzubringen vermag. Genaue Beobachtungen an Teilnehmern der Nansen'schen Nordpolexpedition haben »nicht die geringste Verschlechterung der Blutmischung in der mehrmonatlichen arktischen Nacht« festzustellen vermocht. Ebensowenig konnten bei Pferden, welche 10 Jahre und länger, ohne jemals zu Tage zu kommen, in Bergwerken bei völligem Ausschlusse des Tageslichtes arbeiteten, anaemische Veränderungen nachgewiesen werden. Dasselbe gilt wohl auch von den Bergwerks- und Tunnelarbeitern — denn die bei diesen Leuten oftmals vorkommenden und früher auf die Beschäftigung als solche zurückgeführten wirklichen Anaemien haben sich als — Ankylostomum-Anaemien entpuppt.

c) Wärme und Kälte.

Das gleiche wie vom mangelnden Sonnenlichte mag mit einiger Einschränkung wohl auch von ungewohntem, insbesondere von dem tropischen Klima gelten. Daß viele Leute aus den mittleren Breiten anaemisch werden, wenn sie in die Tropen kommen, ist nicht zu bezweifeln; das ist aber nicht auf die Hitze und Feuchtigkeit der Luft als solche zurückzuführen, sondern auf die vielen Krankheitsmöglichkeiten, denen ein Mensch, der bisher unter ganz anderen Verhältnissen gelebt hat und keine Gelegenheit hatte, seine Widerstandskraft gegen derlei Einflüsse zu stählen, hier unterworfen ist. Das Klima als solches mag wohl auf das Wohlbefinden und mit der Zeit auf das Nervensystem schwer schädigend einwirken und wird hiedurch vielleicht auch eine Unterernährung begünstigen können; diese Leute mögen auch oftmals blaß aussehen, aber sie sind, wenn nur sonst gesund, nicht anaemisch, wie vielfache Untersuchungen dargetan haben. Die wirklichen qualitativen Tropenanaemien sind gewiß immer auf andere krankmachende Schädlichkeiten, insbesondere, wie Plehn mit vollem Rechte auf Grund großer Erfahrungen auseinandersetzt, auf schleichende Infektionen

*) Zitiert nach Grawitz's Lehrbuch, III. Auflage, S. 250 u. ff.

mit Malaria und anderen Parasiten jener Breiten zu beziehen. Die Tierversuche, in welchen Grawitz nach Einwirkung ungewöhnlich hoher Temperaturen auf weiße Mäuse im Blute eine auffällig zahlreiche basophile Körnung der roten Blutkörperchen nachweisen konnte, erscheinen mir ebenso wie die auf seine Veranlassung hin vorgenommenen Beobachtungen Löwenthals über den verschiedenen Gehalt des Blutes von Meerschweinchen an solchen Elementen bei schönem und garstigem Wetter so wenig beweiskräftig in dem von Grawitz gewollten Sinne, daß wir von ihnen ganz absehen müssen — umsomehr, als ja aller Wahrscheinlichkeit nach das Auftreten basophil gekörnter Erythrozyten ganz anders zu deuten ist, als dies Grawitz tut.

Wir werden also ohne Zweifel die ungünstige Einwirkung der jetzt nacheinander besprochenen hygienischen Schädlichkeiten auf das subjektive Wohlbefinden des Menschen, aber auch auf die Entwicklung des noch nicht ausgereiften Organismus und endlich auf die Widerstandskraft auch des reifen Organismus gegenüber anderen krankmachenden Schädlichkeiten nicht unterschätzen dürfen, müssen aber an der vielfach erhärteten Tatsache festhalten, daß sie an sich nicht imstande sind, eine irgendwie wesentliche qualitative oder auch nur quantitative Anaemie zu erzeugen.

Einteilung der Anaemien.

Wir haben nunmehr eine allgemeine Übersicht gewonnen sowohl über alle für das Entstehen anaemischer Zustände wesentlich in Betracht kommenden ätiologischen Momente, als weiters über die Pathogenese der anaemischen Befunde, als endlich auch über die sie kennzeichnenden Veränderungen in der Beschaffenheit des Blutes, und so drängen sich uns als klinisch und praktisch denkenden Ärzten von selbst zwei Fragen auf: Nach welchen Grundsätzen sollen wir den umfänglichen Stoff gliedern, wie sollen wir also die Anaemien einteilen, und wie haben wir in jedem einzelnen Falle vorzugehen, um am Krankenbette zu einem richtigen Urteile über die Art einer vorliegenden Anaemie zu kommen und den Blutbefund etwa auch differentialdiagnostisch mit Erfolg verwerten zu können? Beide Fragen sind wohl voneinander zu trennen, denn die eine

ist eine wissenschaftliche, die andere eine rein praktische; aber für die Beantwortung beider wird der ganze wissenschaftliche Apparat herangezogen werden müssen, es werden nur die logischen Gedankengänge an verschiedene Ausgangspunkte anknüpfen und demgemäß verschieden aufgebaut sein.

Einteilen können wir die Anaemien nach drei Gesichtspunkten: nach der Ätiologie, nach der Pathogenese und nach der Symptomatologie, hier im besonderen also nach der Morphologie des Blutbildes. Jedenfalls sind die beiden erstgenannten Leitpunkte die weitaus wissenschaftlicheren, es frägt sich aber nur, ob unser tatsächliches Wissen und Können uns in die Lage versetzt, sie durchgängig anzuwenden, oder ob es uns zwingt, Kompromisse zu schließen und etwa mehrere der genannten Gesichtspunkte miteinander zu verbinden.

Von einer rein ätiologischen Einteilung können wir nur dann einen Nutzen haben, wenn wir die Ätiologie aller häufig vorkommenden, praktisch bedeutungsvollen und symptomatologisch wohlgekennzeichneten Anaemien tatsächlich kennen. Aber so weit sind wir leider noch nicht: wir haben im Gegenteil gerade über die Entstehungsursachen jener Anaemien, bei welchen die Veränderung des Blutes und des Blutbildungssystemes ganz im Vordergrunde des klinischen und auch des anatomischen Bildes steht, nur ganz unsichere Vorstellungen, aber kein positives Wissen. Das gilt sowohl von der Perniziosa und den anderen in ihre Gruppe zu verweisenden Anaemieformen als von der Chlorose. Dazu kommt noch, daß wir am Krankenbette gar oft auch dann nicht imstande sind, die Ätiologie einer bestehenden Anaemie aufzuklären, wenn wir auch schließlich bei der Autopsie diese Aufklärung bekommen. Praktisch also wird eine rein ätiologische Einteilung von sehr zweifelhaftem Nutzen sein. Bei dieser Sachlage und bei dem in unserer Wissenschaft heute vorherrschenden Streben, alle Krankheitsformen ätiologisch zu beurteilen, ist es begreiflich, daß man seit langem ein Surrogat einer ätiologischen Einteilung geschaffen hat, indem man diejenigen Anaemien, deren Ursache man nicht kennt und auch bei der Sektion nicht in einer wohlcharakterisierten Allgemein- oder Organerkrankung nachweisen kann, als primäre Anaemien und diejenigen, deren Ursache schon klinisch oder doch wenigstens anatomisch feststellbar ist, als sekundäre oder symptomatische

Anaemien bezeichnet hat. Allerdings ist die erstere Bezeichnung durchaus unglücklich und falsch: Anaemie ist ein bloßes klinisches Symptom, das nicht primär sein kann, sondern immer eine bestimmte Ursache haben muß. In Wirklichkeit sind also alle Anaemien sekundär, und man würde ehrlich vorgehen, wenn man die beiden Gruppen der in Rede stehenden Einteilung umbenennen wollte in »Anaemien mit unbekannter und Anaemien mit bekannter Ätiologie«.

Mit einer solchen Einteilung, die ja dann leicht durch Unterteilungen weiter gegliedert werden kann, ist praktisch immerhin manches gewonnen, aber sie kann nicht befriedigen, da eben das »unbekannt« eine gar zu hervorragende Rolle spielt. Sehen wir also, ob ein anderes Einteilungsprinzip nicht mehr zu leisten vermag.

Nach der Pathogenese können wir unterscheiden: Anaemien, welche durch eine einfache Herabsetzung oder durch qualitative Schädigung der Blutbildung seitens des myeloiden Gewebes entstehen, Anaemien durch Blutverlust, Anaemien durch vermehrte Zerstörung von Blut innerhalb des Organismus, sei es im Kreislaufe, sei es in den schon normalerweise dem Blutabbau dienenden Organen; und schließlich können mehrere dieser ursächlichen Momente zusammenwirken.

Für die klinische Feststellung der Pathogenese einer vorliegenden Anaemie werden sich allerdings öfters Schwierigkeiten ergeben, welche hauptsächlich darin begründet sind, daß wir einerseits die Entstehungsart mancher Formen von Anaemie nicht kennen, sondern mehr aus morphologischen Merkmalen erschließen müssen, andererseits dadurch, daß in vielen Fällen, wie schon oben auseinandergesetzt wurde, mehrere Momente ineinandergreifen; dann kann es sehr schwer sein, die Rolle der einzelnen Momente und ihre Bedeutung richtig gegeneinander abzuschätzen. Ich erinnere Sie nur nochmals daran, daß z. B. bei der Anaemie infolge bösartiger Neubildungen die Sonderung von toxischen Einflüssen und von wiederholten, vielfach als latent zu bezeichnenden Blutungen in ihrer pathogenetischen Wertung auf Schwierigkeiten stößt, daß das gleiche bei einer Reihe von Infektionskrankheiten in Betracht kommt, z. B. bei Typhen mit Darmblutung, bei entzündlichen Exsudaten mit haemorrhagischem Ergusse und selbst bei chronisch-haemorrhagischen Nephritiden, ebenso schließlich bei der Ankylostomum-

Anaemie. Ich weise weiters darauf hin, daß auch in vielen Fällen bei Erkrankungsprozessen, die zu einer Infiltration des Markraumes durch fremde Gewebsbildungen führen, nicht bloß die mechanische Verdrängung des Markgewebes, sondern geradezu mit Sicherheit oftmals auch toxisch-haemolytische oder andersartige haemophthisische Einflüsse zur Geltung kommen, so bei akuten Myelosen und Lymphomatosen und vielleicht selbst bei der Knochenmarkskarzinose. Das sind aber bemerkenswerterweise immer anaemische Zustände, bei welchen wir die Ätiologie kennen und zumeist bei genügender Erfahrung und Achtsamkeit auch klinisch feststellen können; und bei ätiologisch bekannten Anaemieformen spielt schließlich eine unscharfe Definition der Pathogenese keine gar zu große Rolle. Unangenehmer ist es schon, daß eine solche Unklarheit bezüglich einer sehr häufigen Anaemieform besteht, bei der wir auch die Ätiologie nur mit allgemeinen Redensarten umschreiben können — bei der Chlorose; aber gerade diese Erkrankungsform bietet wieder klinisch-diagnostisch nur sehr geringe Schwierigkeiten.

Wir sehen also, daß wir auch mit der Pathogenese als alleinigem Einteilungsprinzipe nicht zu einem befriedigenden Ergebnis zu kommen vermögen.

So bleibt uns noch die klinisch-haematologische Symptomatologie als Einteilungsprinzip zu erörtern. In dieser Hinsicht kommt das Blutplasma, obwohl seine Eigenschaften durchaus nicht nebensächliche sind, doch weniger in Betracht, da es allzu zeitraubender und nur in gut eingerichteten Laboratorien durchführbarer Untersuchungen bedarf, um seine Beschaffenheit auch nur in den Hauptpunkten kennen zu lernen: sein spezifisches Gewicht, seinen Eiweißgehalt, seine geradezu ausschließlich durch den Salzgehalt bestimmte molekulare Konzentration und das Verhältnis zwischen Trockenrückstand und Wassergehalt. Wir wären also für die Zwecke der Einteilung und Gruppierung der Anaemien auf die leicht feststellbaren Verhältnisse der zelligen Elemente des Blutes angewiesen, und hier wiederum, da Leukozyten und Blutplättchen als Elemente, die mit dem Begriffe Anaemie an sich nichts zu schaffen haben, nur von sekundärer Bedeutung etwa für die Differentialdiagnose sein können, in erster Linie auf das Verhalten der Erythrozyten. Sie sind das den haematologischen Charakter einer Anaemie in erster Linie bestimmende Element, und wir haben ja bezüglich ihrer große

und recht charakteristische Unterschiede zu verzeichnen. Schade nur, daß die meisten morphologischen Befunde bei verschiedenen, und zwar bei den ätiologisch und pathogenetisch entgegengesetztesten Arten von Anaemie mitunter in gleicher oder doch in ähnlicher Weise beobachtet werden. Es bleibt uns von allen Eigenheiten der Erythrozyten im anaemischen Blute schließlich nur eine einzige übrig, die außerordentlich augenfällig und bei jeder noch so unvollständigen mikroskopischen Untersuchung leicht und sicher feststellbar ist und dem Blutbilde in den meisten Fällen, insbesondere bei schweren Graden wirklich einen charakteristischen Stempel aufdrückt : der durchschnittliche Haemoglobinwert der einzelnen Erythrozyten, ausgedrückt durch den Färbeindex. Man braucht im Notfalle weder eine Zählung noch eine Haemoglobinbestimmung, um über den Färbeindex ein richtiges Urteil zu bekommen; annähernd abschätzen läßt er sich nach jedem halbwegs gelungenen gefärbten Trockenpräparate, in jedem Erythrozytenzählpräparate und schließlich bei genügender Erfahrung auch nach einem guten Nativpräparate.

Zwei Befunde sind es in dieser Hinsicht, welche sehr viel zur Kennzeichnung des Blutbildes beitragen : erstens der abnorme Hochstand oder doch die mindestens normale Höhe des Index, gekennzeichnet durch mindestens normalen Farbstoffgehalt der Erythrozyten in jeder Art von Blutpräparat, und zweitens die wesentliche Erniedrigung des Index, gekennzeichnet durch die durchgängige oder doch durchschnittliche auffällige Blässe der Erythrozyten im mikroskopischen Bilde — in beiden Fällen völlig unabhängig vom absoluten Haemoglobingehalte des Blutes. Der klassische und allbekannte Vertreter des ersteren Typus ist die Perniziosa, und ihr gliedern sich alle ausschließlich oder doch überwiegend primär-haemolytischen Anaemien an, insolange wenigstens, als das Blutbild durch den Vorgang der Haemolyse bestimmt wird ; wir können diese Art also als den T y p u s d e r h a e m o l y t i s c h e n A n a e m i e bezeichnen. Als Vertreter der zweiten Art, die wir kurz als den T y p u s d e r C h l o r a n a e m i e n zu bezeichnen pflegen, kennen wir die Chlorose und die überwiegende Mehrzahl der symptomatischen Anaemien. Nicht einreihen lassen sich in diese beiden Typen einmal die leichtesten und auch manche mittelschwere symptomatische Anaemien insbesondere im Verlaufe von Infektions- und chronischen Konstitutionskrankheiten,

die zumeist nur eine geringfügige, nicht leicht erkennbare Herabsetzung des Färbeindex aufweisen, und zweitens die Blutungsanaemie. Die letztere deshalb nicht, weil sie in ihrem Entwicklungsgange sehr gewöhnlich beide Typen nacheinander zu durchlaufen pflegt: die akute Blutungsanaemie hat in ihrem ersten Stadium einen normalen und etwas später einen nur wenig herabgesetzten, allerdings wohl niemals einen wirklich erhöhten Färbeindex, um im weiteren Verlaufe allmählich das klinische Bild der Chloranaemie anzunehmen, welches die von vorneherein schleichend entstehenden Blutungsanaemien von Anfang an aufweisen.

Wir sehen also, daß wir mit dem rein morphologischen Einteilungsprinzipe allein auch zu keinem befriedigenden Ergebnisse kommen können, ebensowenig wie mit den vorher besprochenen, und *es wird uns daher schließlich dermalen nichts anderes übrig bleiben, als ein gemischtes System durchzuführen.* Sie werden mir auch vorhalten, daß die Einteilung nach rein äußerlichen morphologischen Charakteren der Erythrozyten eine zu oberflächliche und unwissenschaftliche sei, um ernst genommen zu werden, und ich muß Ihnen vollkommen recht geben. Als Grundlage einer wissenschaftlichen Gruppierung der Anaemien ist dieses Prinzip wirklich nicht zu brauchen — aber für die Praxis hat es einen ganz außerordentlichen Wert, als Leitmotiv gewissermaßen für die diagnostische Beurteilung eines zur Untersuchung gelangenden Einzelfalles.

Ich möchte daher vor allem aus dem eben Gesagten gleich die praktischen Konsequenzen ziehen und Ihnen einen Plan entwerfen, nach welchem Sie zweckmäßigerweise vorgehen mögen, wenn es sich darum handelt, einen Kranken auf das Bestehen einer Anaemie und im bejahenden Falle auf die Art und den Grad dieser Veränderung zu untersuchen.

Immer hat der haematologischen eine vollständige klinische Untersuchung voranzugehen. Lassen Sie sich von dieser Forderung nicht abbringen und bestehen Sie auf ihrer Erfüllung auch bei jenen Fällen, die Ihnen etwa von Kollegen *nur* zum Zwecke einer Blutuntersuchung zugewiesen wurden. Denn wir sind durchaus nicht immer in der glücklichen Lage, alle wirklich möglichen Schlüsse aus der Untersuchung des Blutes allein zu ziehen, sondern brauchen vielmehr häufig genug den klinischen Befund als Grundlage oder als zweite unerläßliche Prämisse für unser

Urteil. In typischen Fällen wohlcharakterisierter Blutbilder ist ja schließlich der klinische Befund im Notfalle auch zu entbehren; aber man darf das nicht voraussetzen und darf nicht einseitig werden und sich nicht auf den haematologischen Wunderdiagnostiker hinausspielen wollen, so billige Lorbeeren das manchmal auch tragen könnte.

Fast immer werden Sie sich schon nach der klinischen Untersuchung klar darüber sein, ob eine irgendwie nennenswerte Anaemie vorliegen wird oder nicht. Die ganze große Gruppe der schon zur Genüge besprochenen scheinbaren Anaemien werden Sie geradezu ausnahmslos schon durch die klinische Untersuchung erkennen, und dann genügt eine ganz unvollständige, einfach orientierende Untersuchung des Blutes, um das auch dem Kranken und etwa seinem behandelnden Arzte klar zu machen. Die Besichtigung eines frischen Präparates und eine einfache Haemoglobinbestimmung schafft in wenigen Minuten die Gewißheit, so daß jede Täuschung völlig ausgeschlossen ist. Hat aber die klinische Untersuchung Anhaltspunkte für das Bestehen einer Anaemie ergeben, so hat sie regelmäßig auch den Verdacht schon in eine bestimmte Richtung gelenkt. Allerdings kann man sich da recht gründlich täuschen. — Ich erinnere mich noch immer sehr lebhaft daran, wie ich einmal als Assistent bei der ersten klinischen Nachmittagsvisite in einem neuen Semester einen soeben aufgenommenen Kranken, den ich bisher noch gar nicht gesehen hatte, mit den Hörern untersuchte. Es fanden sich alle klinischen Erscheinungen einer schweren Anaemie mit fahl-blasser Farbe des Gesichtes und der Skleren, Druckschmerzhaftigkeit des Brustbeines, systolischem Geräusch an allen Ostien des Herzens und einem eben tastbaren Milztumor, ohne jede andere, etwa als primär aufzufassende Organveränderung und mit einer Anamnese, welche eben nur das schleichende Entstehen anaemischer Erscheinungen bei einem kaum etwas über 30 Jahre alten Manne ergab, auch sie ohne jeden Anhaltspunkt für eine andersartige Erkrankung. Zum Schlusse sagte ich damals: »Da alle klinischen Erscheinungen so beschaffen sind wie bei einer perniziösen Anaemie und ein anderes ätiologisches Moment sich nicht feststellen läßt, können wir wohl nicht zweifeln daran, daß eine Perniziosa vorliegen wird — wir wollen uns davon übrigens gleich durch die Besichtigung eines frischen Blutpräparates überzeugen«. Ich machte ein solches, und der erste Blick ins Mikroskop warf alle meine vorher gemachten Schluß-

folgerungen über den Haufen: denn es war eine typische schwere Chloranaemie. Wir haben auch später trotz allseitiger peinlicher Untersuchung und Nachforschung über die Ätiologie der Erkrankung nichts herausbringen können, nur soviel ist sicher, daß sie unter Eisengebrauch nach einigen Wochen sich zu bessern begann und vollständig ausheilte; es liegt sonach die Möglichkeit, ja die hohe Wahrscheinlichkeit vor, daß es sich um eine virile Chlorose gehandelt hat, da insbesondere jede Blutung, jede Neubildung und jede Art von Wurmerkrankung völlig ausgeschlossen werden konnte.

Seien Sie also lieber, meine Herren, bezüglich der Art der zu erwartenden Anaemie nicht zu sehr voreingenommen und gehen Sie in jedem Falle auch weiterhin streng logisch vor. Jedenfalls bereiten Sie alles für eine vollständige Blutuntersuchung vor, sehen sich aber gleich, um sich vor unnützer Mehrarbeit oder doch vor Unbequemlichkeit der Arbeit zu schützen, erstens einmal den Bluttropfen an, welcher der frischen Stichwunde des Ohrläppchens entquillt, bemühen sich, hiedurch oder durch eine Handtuchprobe (oder Tallquist) ein annähernd abschätzendes Urteil über den Haemoglobingehalt zu gewinnen und stellen sich dann ein Nativpräparat her. Durch dieses letztere, das Sie in wenigen Augenblicken flüchtig noch vor der weiteren Blutentnahme mit schwacher Linse (Zeiss Objektiv C, Okular 3) durchmustern, werden Sie Klarheit darüber gewinnen, ob eine Chloranaemie oder ein perniziosaartiger Prozeß vorliegt oder keines von beiden, und aus dem Zusammenhalte dieses Befundes mit dem Schätzwerte des Haemoglobins werden Sie entnehmen können, wie stark Sie für die Erythrozytenzählung und wie stark etwa für die Haemoglobinbestimmung nach Fleischl-Miescher verdünnen sollen, und aus dem Nativpräparate werden Sie sich auch ein Urteil über den wünschenswerten Grad der Verdünnung für die Leukozytenzählung bilden. Auf diese Weise ist eine zweckmäßige Anordnung der ganzen Untersuchung gewährleistet. Nur wenn Sie ein wissenschaftliches Interesse daran haben, werden Sie vielleicht auch noch Blut für eine Bestimmung des spezifischen Gewichtes oder für eine Trockenrückstandbestimmung entnehmen; einen praktischen Wert für die Beurteilung des Falles haben aber die Ergebnisse dieser Untersuchungen eigentlich nicht, sie sind also leicht zu entbehren. Selbstverständlich aber ist es, daß Sie sich eine Anzahl von Deckglas-Trockenpräparaten herstellen.

Indem ich bezüglich des einzelnen auf die bezüglichen Auseinandersetzungen im technischen Teile unserer Vorlesungen verweise, mache ich Sie summarisch nur nochmals aufmerksam darauf, daß Sie im Zählpräparate der Erythrozyten nicht nur die Zahl dieser Elemente bestimmen, sondern auch deren Morphologie und relativen Haemoglobingehalt beurteilen und studieren können, und daß Sie im Leukozytenzählpräparate nicht nur die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen, sondern auch die relativen und absoluten Werte der wichtigsten Arten dieser Elemente in rascher und sicherer Weise feststellen und noch mancherlei andere wertvolle Beobachtungen (über kernhaltige Rote, Polychromasie, Malariaparasiten z. B.) machen können. Aus dem Zusammenhalte von Haemoglobinwert und Erythrozytenzahl berechnen Sie sich dann den Färbeindex, und in dem rasch schon während der Zählungen nach Jenner oder Leishmann gefärbten Trockenpräparate studieren Sie die Morphologie der roten und weißen Blutkörperchen und das Verhalten der Plättchen.

So sind Sie imstande, je nach Ihrer Übung und der Kompliziertheit der einzelnen Befunde im Verlaufe von ½—¾ oder längstens von einer ganzen Stunde ein vollständiges und klares Bild des untersuchten Blutes zu gewinnen.

Liegt nun beim sicheren und vielleicht sogar schweren klinischen Bilde einer Anaemie ein vollkommen normaler Blutbefund vor, so kann es sich nur um eine ganz frische Blutungsanaemie handeln, um eine Blutung vor kaum mehr als 12 Stunden — eine Feststellung, die allerdings selten in Betracht kommt, dann aber geradezu lebensrettend sein kann, wie ich das selbst erlebt habe, wenn es sich z. B. um eine geplatzte Extrauteringravidität handelt, deren rasche Diagnose zugleich oft genug die einzige Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung ist. Liegt ein perniziosaartiger Befund vor, so wird entweder das morphologische Blutbild an sich (wobei manchmal allerdings alle Einzelheiten, insbesondere auch die Leukozyten berücksichtigt werden müssen), oder aber das Blutbild im Zusammenhalte mit dem klinischen Befunde ein Urteil darüber zulassen, ob es sich um eine echte Perniziosa oder um eine ihr nahestehende primärhaemolytische Anaemie handelt, oder aber ob der Befund, was selten ist, doch als symptomatisch aufzufassen ist, etwa als Begleiterscheinung einer akut-lymphatischen oder myeloiden Leukaemie, eines Chloroms. Liegt eine Chloranaemie vor, so ist

zunächst bis auf sehr seltene Ausnahmsfälle die Entscheidung, ob es sich um eine Chlorose handelt oder nicht, nach den Umständen des Falles und dem klinischen Befunde leicht zu treffen. Ist es keine und macht nicht ein tastbarer Tumor etwa die Diagnose eines Karzinomes von vornherein wahrscheinlich, so ist in erster Linie nach vorausgegangenen Blutungen zu forschen und ist mit aller möglichen Sicherheit festzustellen, ob nicht irgendwoher latente Blutungen erfolgen können oder konnten. Sind Blutungen nachgewiesen, so ist dann weiter nach ihrer Ätiologie zu forschen, wobei das Blutbild selbst nur viel seltener und weniger bestimmte Anhaltspunkte liefern wird als die klinische Beobachtung und Erfahrung. Zu bemerken ist nur, daß gerade latente und längerdauernde Blutungen aus dem Magen-Darmtrakte auch bei völlig negativem Tastbefunde ein außerordentlich wichtiger Hinweis auf ein ulzeriertes verstecktes Neoplasma sind, während bei gutartigen Geschwürsprozessen viel häufiger stärkere, offenkundige Blutungen erfolgen und nur im Anschluß an diese durch eine relativ kurze Zeit noch latente Blutbeimengungen in den Faeces nachweisbar zu bleiben pflegen. Sind auch Blutungen auszuschließen, dann spricht bei sonst negativem Organbefunde und Fehlen von Parasiten (Würmern) das Bestehen einer typischen Chloranaemie mit größtem Gewichte für das Vorhandensein einer verborgenen bösartigen Neubildung, insbesondere eines Karzinomes.

In weitere Einzelheiten kann ich hier natürlich nicht eingehen, aber diese kurzen Andeutungen werden schon hinreichen, um Ihnen zu zeigen, wie unschätzbare Dienste die in der leichtesten Weise feststellbare Kennzeichnung anaemischer Blutbilder durch das Verhalten des Färbeindex uns in der praktischen Diagnostik zu leisten vermag, trotz ihrer aufdringlichen Unwissenschaftlichkeit. Diese ist übrigens mehr eine scheinbare, denn der Färbeindex ist ja durchaus nicht etwas rein zufälliges, sondern er stellt nur das sinnfällige Zeichen ganz bestimmter Vorgänge im Blutbildungssysteme dar, ist also meistenteils ein Indikator für die Pathogenese. Und als solcher wird er uns schließlich auch bei der Systematik der Anaemien von Nutzen sein, für deren Aufstellung wir bei unseren heutigen Kenntnissen noch Ätiologie, Pathogenese und Morphologie als unentbehrliche Ingredienzien heranziehen müssen.

Welche Gruppierung der anaemischen Zustände man hiebei durchführt, ist ja schließlich zum Teile von der individuellen

Auffassung des einzelnen abhängig, und ich habe gar nicht die Absicht, die Gliederung, welche ich selbst zu treffen gedenke, für besser zu halten als die anderer Autoren; ich will sie auch niemandem aufdrängen. Sie entspricht nur einfach meinem persönlichen Empfinden bei der heutigen Sachlage am besten und ich will ihr deshalb bei der nunmehr zu gebenden Einzelschilderung der Anaemien folgen, wenigstens in der Hauptsache; ich werde mir nur hie und da, je nach dem didaktischen Bedarfe, eine Umstellung erlauben. — Bemerken muß ich hier noch, daß ich ebenso wie alle anderen Autoren die Anaemien des frühen Kindesalters wegen ihrer Eigenart namentlich in der Morphologie der Blutbilder ohne jede Rücksichtnahme auf Ätiologie und Pathogenese in einem eigenen Kapitel zusammenzufassen gedenke.

Meine Gruppierung der Anaemien stellt sich sonach in folgender Weise dar:

I. Blutungsanaemien:
- a) akute,
- b) chronische.

II. Anaemien bei vorwiegender primärer Markschädigung:
1. Die Chlorose.
2. Symptomatische Chloranaemien, u. zw.
   - a) bei zooparasitären Erkrankungen,
   - b) bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten,
   - c) bei Vergiftungen,
   - d) bei Nephritiden und Stoffwechselstörungen,
   - e) bei bösartigen Neubildungen.
3. Sonstige seltene (Chloro-) Anaemien unbekannter Herkunft.

III. Primär haemolytische und haemophthisische Anaemien:
- A) Akute haemolytische Anaemien;
- B) Chronische und rezidivierende haemolytische Anaemien, und zwar:
  1. bei herabgesetzter Erythrozyten-Resistenz (haemolytischer Ikterus);
  2. bei normaler oder erhöhter Erythrozyten-Resistenz:
     - a) die perniziöse Anaemie,
     - b) perniziosaartige Anaemien unbekannter Ätiologie,

c) symptomatische perniziosaartige Anaemien,
d) sogenannte aplastische (haemolytische) Anaemien;
C) Blutgiftanaemien im engeren Sinne.

IV. Anaemien des frühen Kindesalters.

*

Ich will nur noch ausdrücklich betonen, daß ich selbst diese Einteilung und Gruppierung der anaemischen Zustände für nicht vollkommen und einwandfrei halte; eine solche erscheint eben insolange nicht möglich, als wir sie nicht auf einem durchaus einheitlichen, und zwar am besten auf dem ätiologischen Prinzipe aufbauen können. Aber die gegebene Einteilung scheint mir die beste zu sein, die ich bei unseren dermaligen Kenntnissen zuwege bringen konnte. Schließlich gibt es immer Dinge, welche sich einem Schema nicht einwandfrei einreihen lassen.

Wir gehen sonach jetzt in die klinische und haematologische Einzelbesprechung dieser Krankheitsbilder ein, bei welcher ich gemäß meinen Grundsätzen immer bestrebt sein werde, das Krankheitsbild als Ganzes herauszuarbeiten und nicht nur einseitig das Blutbild zu besprechen. Auch möchte ich Wert darauf legen, Sie mit der Entwicklung etwa historischer Krankheitsbezeichnungen und Begriffe so weit bekannt zu machen, als es im Rahmen dieser Vorlesungen durchführbar ist. Ich hoffe, Sie werden auch dadurch noch ein plastischeres Bild bekommen.

Blutungsanaemien.

27. Vorlesung.

(Blutungsanaemien im allgemeinen, und speziell die akute.)

Die sinnfälligste Entstehungsursache für anaemische Zustände bilden Blutverluste, und es ist nur natürlich, daß sich das Interesse der Ärzte den Blutungsanaemien oder posthaemorrhagischen oder traumatischen Anaemien, wie man sie auch häufig nennt, schon frühzeitig zugewendet hat. Sie sind auch für uns in zweierlei Hinsicht wichtig, erstens einmal wegen ihrer großen Häufigkeit und der Vielgestaltigkeit der Umstände, unter welchen sie auftreten können, also mit anderen Worten wegen ihrer großen praktischen Bedeutung, und zweitens aus theoretischen Gründen wegen der Möglichkeit, sie experimentell leicht zu erzeugen und so ihre ganze Pathologie genau zu beobachten und zu studieren. Umso auffälliger erscheint es mir, daß gerade die ganze moderne Haematologie die Blutungsanaemien als Stiefkinder behandelt, indem sich in den letzten 10 Jahren kaum einige wenige bedeutungsvollere Arbeiten mit ihnen beschäftigen. Fast alle belangreicheren Feststellungen über die Blutungsanaemien stammen sonach aus früheren Jahrzehnten, aus einer Zeit also, wo namentlich die morphologische Blutuntersuchung noch lange nicht auf jener Höhe stand wie heute. Es sind dementsprechend auch in den bisherigen Feststellungen unserer heutigen Auffassung nach manche Lücken vorhanden, die noch der Ausfüllung durch moderne Beobachtungen harren.

I. Experimentelle Forschungen.

Die ersten tatsächlichen Beobachtungen über Blutbefunde im Anschlusse an Blutverluste stammen aus den dreißiger bis

fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, dann wurden anfangs der siebziger Jahre im Laboratorium des Physiologen Karl Ludwig eingehende Untersuchungen über diese Fragen durchgeführt und seither wurde bis Ende des Jahrhunderts das ganze Gebiet fleißig bearbeitet, wobei klinische und experimentelle Medizin zumeist ganz einträchtig zusammengingen. Es wird sich empfehlen, eine zusammenfassende Skizze der so gewonnenen Anschauungen der eigenen Besprechung voranzuschicken.

a) Toleranz gegen Blutverluste und ihre Bedingungen.

Zunächst wurde wiederholt festgestellt, daß verschiedene Versuchstiere große Blutverluste nicht in gleicher Weise überstanden. Man fand, daß Hunde im allgemeinen etwa beim Verluste von $^2/_3$ der nach Vierordt mit $^1/_{13}$ des Körpergewichtes angenommenen Gesamtblutmenge zugrunde gehen, Kaninchen dagegen schon beim Verluste der halben Gesamtblutmenge. Zu dem erstangeführten Ergebnisse kam auf anderem Wege auch Panum *), der feststellen konnte, daß verblutete Tiere noch etwa $^1/_3$ ihrer Gesamtblutmenge im Körper behalten hatten. Für den Menschen gibt Immermann **) an, daß die Entziehung der halben Gesamtblutmenge auf einmal als fast unbedingt tödlich anzusehen sei. Es scheint aber keinem Zweifel zu unterliegen, daß in dieser Hinsicht auch innerhalb der einzelnen Tierarten individuelle Verschiedenheiten vorkommen, für welche v. Limbeck ***) insbesondere den Grad des Wassergehaltes der Gewebe und des Körpers überhaupt, die Schnelligkeit mit welcher die Gewebe ihr Wasser an die Blutbahn abzugeben vermögen, und endlich die Schnelligkeit, mit welcher der Blutverlust erfolgt, verantwortlich macht. Es scheint mir tatsächlich durchaus begründet und logisch anzunehmen, daß diese Umstände für das momentane Überstehen eines schweren Blutverlustes die ausschlaggebende Rolle spielen, weil es sichergestellt ist, daß der Organismus eine bestimmte Flüssigkeitsmenge innerhalb des Gefäßsystemes besitzen muß, um den Kreislauf aufrecht erhalten zu können. Ist die Möglichkeit gegeben, daß immer wieder ein wesentlicher Teil des verlorenen Blutes durch Gewebssäfte ersetzt wird, so wird die Toleranz gegenüber Blutverlusten wenigstens für den Augenblick eine wesentlich höhere sein, als wenn der Blutverlust förmlich mit einem Schlage den nicht vorbereiteten Organismus trifft.

*) Virchows Archiv, Bd. 29.
**) Ziemssens Handbuch, Bd. 13, II. 1875.
***) Klin. Pathologie d. Blutes, II. Aufl., 1896.

b) Einfluß von Blutverlusten auf das Markgewebe.

Für die menschliche Pathologie wird es natürlich auch von großer Bedeutung sein, ob der von einem Blutverlust getroffene Organismus vorher gesund oder an sich schon krank war, nicht nur weil die augenblicklichen Folgen der Blutung darnach verschieden sein werden, sondern auch in Bezug auf den Ablauf der Blutregeneration. Diese hängt natürlich nicht nur von der Schwere des Blutverlustes, sondern sehr wesentlich auch von der Beschaffenheit des Blutbildungssystemes, also des Knochenmarkgewebes ab. Es ist schon früher darauf hingewiesen worden, daß das Alter einen sehr wesentlichen bestimmenden Einfluß auf die Reaktions- und Regenerationsfähigkeit des Markgewebes hat; das hat sich auch bei Beobachtung der Blutungsanaemien wieder gezeigt. Ganz junge Menschen und Tiere vertragen allerdings Blutungen nicht gut, jedenfalls schlechter als in der Vollkraft des Lebens; noch schlechter aber vertragen sie alte Individuen. Am leichtesten werden Blutverluste beim Menschen im zweiten bis vierten Lebensdezennium überstanden und in diesem Alter erfolgt auch die Rückbildung der Anaemie am raschesten. Ein wesentlicher Geschlechtsunterschied dürfte nicht bestehen, wenn auch hie und da eine Überlegenheit einmal des weiblichen, einmal des männlichen Geschlechtes angenommen wird.

Aus verschiedenen experimentellen und klinischen Beobachtungen ergibt sich, daß einmalige Blutverluste von selbst sehr beträchtlicher Größe (im Experimente von etwa ¼ bis $^1/_3$ der mit $^1/_{13}$ des Körpergewichtes angenommenen Gesamtblutmenge) im Verlaufe von 2—6 Wochen wieder ersetzt werden. Die Blutmasse wird ja außerordentlich rasch durch Flüssigkeitsresorption aus den Geweben wieder auf das frühere Volumen gebracht, wobei natürlich zunächst eine ganz bedeutende Verschlechterung der Blutmischung eintritt; diese aber kann erst allmählich wieder ausgeglichen werden. Eben auf diesen Ausgleichungsprozeß beziehen sich die gemachten Zeitangaben und es sei gleich noch hervorgehoben, daß nach übereinstimmenden Angaben dabei die normale Erythrozytenzahl merklich früher erreicht wird als der normale Haemoglobingehalt. Nach Bierfreund*), der im wesentlichen haemometrische Untersuchungen anstellte, wurde eine Bluteinbuße von 25 % ausgeglichen von Kindern durchschnittlich in 22½, von vollkräftigen Erwachse-

*) Arch. f. klin. Chir., Bd. 41, 1890.

nen in 17½ und von Greisen in 28 Tagen. Daß die Regeneration wesentlich langsamer vonstatten gehen wird, wenn Blutungen sich öfter wiederholen und wenn andererseits das Knochenmark in seiner Regenerationsfähigkeit durch chronische Unterernährung oder durch Krankheits-Kachexie geschädigt ist, erscheint selbstverständlich.

In ersterer Hinsicht ist die Langwierigkeit der Blutregeneration nach häufig wiederholten, wenn auch nicht gerade an sich besonders ausgiebigen Blutungen eine schon seit Laache[1]) allgemein bekannte Tatsache, und ich werde später noch eingehender darauf zurückzukommen haben, daß sich in solchen Fällen besonders leicht die Erscheinungen einer Erschöpfung des Markgewebes geltend machen. Die anatomische Grundlage für diese Tatsache haben erst in neuerer Zeit Blumenthal und Morawitz[2]) aufgedeckt, indem sie fanden, daß im Gefolge von häufig im Verlaufe längerer Zeit wiederholten Blutverlusten mitunter ein Schwund der Erythroblasten und Granulozyten im Markgewebe zustandekommt, während sich die lymphoiden Elemente vermehren, und daß es andererseits selbst bei längerdauernden und hochgradigen Blutungsanaemien nicht zur Bildung extramedullärer myeloider Zellbildungsherde kommt wie so gewöhnlich bei toxischen Anaemien, daß sich mitunter aber gerade bei solchen posthaemorrhagischen Erschöpfungszuständen des Markgewebes auch noch Zeichen einer verstärkten Erythrolyse nachweisen lassen. Auch sie konnten große individuelle Verschiedenheiten und insbesondere den Einfluß des Alters feststellen. — Wenn auch neueste Untersuchungen von Skornjakoff[3]) ergeben haben, daß nach monatelanger Anaemisierung von Kaninchen durch periodisch wiederholte Aderlässe mit eingeschalteten Erholungspausen schließlich auch Blutbildungsherde in der Milz und in sehr geringer Entwicklung auch in der Leber vorkommen können, so bleibt doch der große Unterschied gegenüber den Blutgiftanaemien durchaus aufrecht und in die Augen fallend. Ritz[1]) findet auch, daß die Rückbildung der Anaemie nach Blutverlusten zögernder durchgeführt wird als nach toxischer Anaemisierung. Dieser Unterschied in der Reaktion des Markgewebes auf Blutverluste

[illegible] und Art der Rückbildung einer Blutungsanaemie.

[1]) Die Anaemie, Christiania, 1883.
[2]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 92, 1907.
[3]) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 101, 1910.
[1]) Fol. haemat., Bd. 8, Heft 3, 1909.

einerseits und vermehrte Blutzerstörung innerhalb des Organismus andererseits scheint nach Ritz darauf zurückzuführen zu sein, daß im letzteren Falle entweder durch die blutzerstörenden Gifte selbst oder durch die Produkte des Blutzerfalles innerhalb des Körpers ein besonderer spezifischer Reiz auf das Blutbildungsorgan und für die Entstehung von Blutbildungsherden außerhalb des Knochenmarkes ausgeübt wird, welcher besondere Reiz bei bloßen Blutverlusten nach außen wegfällt. Hier wird eben nur die Mehranforderung gestellt, während zugleich jene Vermehrung der Hilfsquellen für die Blutneubildung ausbleibt, welche in den Abbauprodukten des innerhalb des Organismus zerfallenden Blutes zu liegen scheinen. Einmalige Mehranforderungen werden ja bei gesundem und reaktionsfähigem Organismus leicht aus den vorhandenen Reservebeständen gedeckt und bilden einen kräftigen Reiz zu vermehrter Zellbildung, welcher insolange wirksam ist, als die Fähigkeit des Organes zu vermehrter Proliferation aushält und als der erforderliche Stoffvorrat zur gesteigerten Zellbildung hinreicht. Wiederholte Mehrforderungen werden aber umso rascher zu einer Erschöpfung führen, als mit ihnen zugleich ein immer wiederkehrender Verlust an Reservematerial für den Neuaufbau von Erythrozyten verbunden ist, da immer neue Blutmengen dem Abbau innerhalb des Körpers entzogen werden.

So kommt es, daß zwar im allgemeinen bei normal reaktionsfähigem Organismus und Markgewebe einmalige, selbst ganz beträchtliche Blutverluste gut vertragen und ziemlich prompt wieder ersetzt werden, daß dagegen bei mangelhafter Reaktionsfähigkeit, besonders in höherem Alter selbst an sich verhältnismäßig unbedeutende einmalige Blutverluste zu einem anhaltenden Erschöpfungszustande des Markes führen können, und daß andererseits selbst bei vollkräftigem und reaktionsfähigem Organismus und Markgewebe häufig wiederholte, langedauernde, wenn auch an sich im Einzelfalle nicht hochgradige Blutverluste sehr leicht zu einer nur schwer und sehr langsam wieder behebbaren Erschöpfung des Markes führen — lauter Momente, welche für die prognostische Beurteilung von Blutungsanaemien die größte Bedeutung besitzen.

d) Blutveränderungen auf der Höhe und während der Rückbildung einer Blutungsanaemie.

α) Blutmenge.

Wie schon oben angedeutet, müssen wir bei der Frage der Ersetzung von Blutverlusten strenge unterscheiden zwischen der Blutflüssigkeit und mit ihr der Gesamtmasse des Blutes und zwischen den einzelnen zelligen Elementen. Der Massenverlust

des Blutes, welcher sich im Augenblick des Verlustes durch eine starke Blutdrucksenkung zu erkennen gibt, wird sehr bald wieder ausgeglichen und der Blutdruck steigt gewöhnlich schon innerhalb der ersten Stunden nach einem einmaligen Blutverlust wieder zur Norm an. Während dieser Zeit aber beginnt erst die Abnahme der Erythrozyten und des Haemoglobingehaltes in der Raumeinheit des Blutes, welche eben durch die zunehmende Resorption von Lymphe und Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn bei gleichzeitiger Unmöglichkeit, auf einmal auch die Masse der verloren gegangenen Erythrozyten zu ersetzen, zustande kommt. Ja nach übereinstimmenden Beobachtungen erreichen die Erythrozytenzahl und der Haemoglobingehalt erst einige Zeit nachdem bereits die ursprüngliche Blutmenge und der frühere Blutdruck wiederhergestellt wurden ihren tiefsten Stand, und noch später erst beginnt ihre allmähliche Zunahme. — v. Willebrand[1]), welcher sehr sorgfältige experimentelle Untersuchungen über die Blutveränderungen nach Aderlässen ausgeführt hat, fand das Minimum der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte bei Kaninchen nach Blutverlusten von 1½ — 2¹/₁% des Körpergewichtes in 1—2 Tagen, bei Hunden nach Blutverlusten von 3—4½% des Körpergewichtes in 1—5 Tagen. Gewöhnlich nahm hiebei der Haemoglobingehalt um ein Geringes stärker ab als die Erythrozytenzahl: bei Kaninchen die Erythrozytenzahl um 34—44% des ursprünglichen Wertes, der Haemoglobingehalt aber um 36—51%, bei Hunden die Erythrozytenzahl um 31—55%, der Haemoglobingehalt um 36—64%. Die Regeneration dauerte für die Erythrozyten bei Kaninchen 14—25 und bei Hunden 22—34 Tage, für das Haemoglobin bei Kaninchen 14—33 und bei Hunden 26—40 Tage.

β) Erythrozyten und Haemoglobin.

Diese Befunde bestätigen in allen wesentlichen Punkten die Ergebnisse zahlreicher früherer Untersuchungen, welche naturgemäß nicht ganz die gleichen Zahlen, aber immer im Prinzipe gleiche Verhältnisse zu Tage gefördert hatten. Ich nenne die Arbeiten von Buntzen[2]), von Hühnerfauth[3]), Lyon[4]), dann Hayem[5]), Laache[6]), Engelsen[7]),

[1]) Helsingfors, 1899 (Weilin und Göös).
[2]) Dänisch, Kopenhagen 1879, zit. nach Willebrand.
[3]) Virch. Arch., Bd. 76.
[4]) ebendort, Bd. 84.
[5]) Leçons sur les modifications du sang, 1882.
[6]) Die Anaemie, Christiania, 1883.
[7]) Zit. nach Willebrand.

Otto[1]) und Koeppe[2]). Es sind aber aus der Reihe dieser Untersuchungen noch einige Einzelbefunde als wesentlich hervorzuheben.

Alle Autoren stimmen darin überein, daß während des sich dem Blutverluste bald anschließenden Sturzes der Erythrozytenzahl auch der Haemoglobingehalt entweder ganz genau oder doch annähernd in gleichem Maße abnimmt wie der erstere Wert, so daß ein normaler oder höchstens um ein geringes herabgesetzter Färbeindex resultiert; der tiefste Stand beider Werte wird auch zugleich erreicht, und der Zeitpunkt dieses Tiefstandes schwankt zwischen einigen Stunden als Minimum (Buntzen) und 11 Tagen als Maximum (Siegel und Maydl[3]), derart, daß er umso später eintritt, je stärker die Blutung war. Umso länger dauert naturgemäß auch die Regeneration. Hiebei ergeben sich aber besonders nach stärkeren Blutverlusten mehrere Eigenheiten, auf die zuerst Hayem hingewiesen hat. Zunächst erfolgt die Regeneration nicht gleichmäßig, sondern oftmals sprunghaft, indem erreichte Erythrozyten- und Haemoglobinwerte öfters einige Zeit hindurch unverändert bleiben, um dann mit einem kräftigen Sprunge weiter emporzuschnellen. Hiebei bleibt aber dann (außer ganz zu Beginn) der Haemoglobingehalt vollkommen regelmäßig hinter der Erythrozytenzahl merklich zurück und seine normale Höhe wird erst längere Zeit nach Erreichung der vollen Normalzahl der Erythrozyten wieder gewonnen; mit anderen Worten: jetzt erniedrigt sich der Färbeindex regelmäßig und ganz beträchtlich. Einen ganz besonderen Tiefstand des Färbeindex beobachtete Hayem, wenn wiederholte Aderlässe in längeren Zwischenräumen vorgenommen worden waren. Er führt diesen Befund darauf zurück, daß die neuen Erythrozyten bei krankhaft gesteigerter Neubildung haemoglobinarm gebildet und ausgeschwemmt werden. Diese Befunde Hayems hat wieder Laache und haben alle späteren Forscher auf diesem Gebiete bestätigt, und Schauman und Willebrand[4]) kommen deshalb zu dem Schlusse, daß die Haemoglobinarmut der neugebildeten Erythrozyten in den vorliegenden Fällen ebenso wie bei der Chlorose auf einen im Verhältnis zur Lebhaftigkeit der

[1]) Pflügers Arch., Bd. 36.
[2]) Münchner med. Wochenschr., 1895, Nr. 39.
[3]) Wiener med. Jahrbuch, 1884.
[4]) Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 1.

Erythrozytenneubildung zu geringen Eisenvorrat im Organismus zurückzuführen sei.

Widerstreitend hingegen sind die Meinungen der verschiedenen Forscher darüber, ob die neugebildeten Erythrozyten als klein oder als groß anzusprechen seien. Die eine Reihe von Forschern, an deren Spitze Hayem zu nennen ist, beobachteten bei der Regeneration nach Blutverlusten das Auftreten einer bemerkenswerten Zahl auffällig kleiner Erythrozyten, die zum Teile direkt als Mikrozyten und zum Teile von Koeppe auch als Schizozyten bezeichnet werden. Hayem sah in ihnen Übergangsstufen zwischen den »Haematoblasten« und völlig entwickelten Erythrozyten — eine Annahme, die nach Widerlegung der Hypothese Hayems, daß sich die Erythrozyten aus den Blutplättchen, seinen Haematobasten entwickeln, nicht weiter besprochen zu werden braucht. Die meisten übrigen Autoren erklärten einfach, daß die neugebildeten roten Blutkörperchen kleiner seien als die alten, und nur Koeppe hielt dafür, die kleinen Elemente seien durch Fragmentierung normaler Erythrozyten zu dem Zwecke entstanden, um den durch die Erythrozytenabnahme bedingten Verlust an respiratorischer Oberfläche wettzumachen. — Im Gegensatze zu dieser Gruppe von Forschern fand eine zweite das Auftreten von vergrößerten Erythrozyten während der Neubildungszeit nach Blutungen und ist geneigt, die jungen Zellen als ungewöhnlich groß anzusprechen. Hauptvertreter dieser Ansicht sind Schauman und Rosenquist*) und v. Willebrand, welche bei systematischen Größenmessungen an den Erythrozyten hier ebenso wie bei der Chlorose und bei den experimentellen Blutgiftanaemien eine ständige, und zwar nicht unbeträchtliche Vergrößerung des mittleren Erythrozytendurchmessers feststellen. Hier stehen einander also die Meinungen unvermittelt gegenüber.

Allgemein wird hingegen wieder das Auftreten kernhaltiger Erythrozyten im Kreislaufe nach schweren Blutungen festgestellt. Allerdings haben manche Versuchstiere auch normalerweise schon vereinzelte kernhaltige Rote im Blute (Kaninchen); dann wurde eben eine ganz auffällige Vermehrung infolge der Blutung gefunden. Rieder fand reichlich Kernhaltige, aber nicht vor dem dritten Tage nach der Blutentziehung, Koeppe und Zenoni stellen das erste Auftreten übereinstimmend

*) Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 35.

zwischen 20 bezw. 18 und 40 Stunden fest und Ehrlich und Lazarus*) lassen kernhaltige Erythrozyten nicht innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem akuten Blutverluste auftreten. Rieder hat auch vergrößerte Typen gesehen, die er als Megaloblasten bezeichnet, während v. Willebrand ausschließlich Normoblastentypen, und auch diese zumeist nur in den ersten Tagen nach dem Aderlasse sah. Von verschiedenen Seiten wird weiters das gelegentliche Vorkommen einer geringen Poikilozytose und polychromatischer sowie auch basophil granulierter Erythrozyten und Erythroblasten angeführt.

γ) Leukozyten. (Posthaemorrhagische Leukozytose.)

Eine etwas strittige Frage stellt wieder das Verhalten der Leukozyten im Verlaufe der Blutungsanaemien dar. Als erster hat Nasse schon in den Dreißigerjahren des vorigen Jahrhunderts die Bemerkung gemacht, daß die Leukozyten nach Blutungen zunehmen; ein Gleiches fanden Moleschott und Virchow, während Vierordt und Buntzen gegenteilige Beobachtungen machten. Fast alle neueren Forscher geben das Vorkommen einer posthaemorrhagischen Leukozytose zu, erklären sie jedoch zumeist für eine inkonstante Erscheinung. Hühnerfauth fand experimentell den Höhepunkt der Leukozytose am dritten Tage, Lyon dagegen beobachtete ihn schon 1½ bezw. 8 und 24 Stunden nach dem Aderlaß. Auch Antokonenko**) fand schon in den ersten Stunden nach einem Aderlaß den Beginn einer Steigerung der Leukozytenzahl, die ihren Höchststand dann gegen Ende des ersten Tages erreichte. Wurde der Aderlaß bei demselben Tiere wiederholt, so trat noch einmal eine rasch vorübergehende Leukozytenvermehrung auf, bei einem dritten Versuche aber überhaupt keine leukozytäre Reaktion mehr. Rieder***) fand die Leukozytose nicht konstant und zumeist nicht hochgradig; immerhin zählte er im Gefolge reiner Blutung beim Menschen zuhöchst 26.500 Weiße; im Tierversuche konnte er das Einsetzen der Leukozytose schon in den ersten Stunden nach dem Aderlasse beobachten, ihr Grad und die Zeit ihres Höhepunktes wechselten aber außerordentlich. v. Willebrand beobachtete bei seinen Tierversuchen eine ganz konstante Vermehrung der Leukozytenzahl, welche schon in den ersten Stunden nach der Blutentziehung begann und ihren Höhepunkt im Laufe des

*) Nothnagels Handbuch, Bd. 8, 2. Heft.
**) Zit. nach. v. Willebrand. (Arch. des sciences biol., 1893).
***) Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose, Leipzig (Vogel), 1892.

ersten Tages erreichte, also bevor es noch zum tiefsten Stande der Erythrozyten und Haemoglobinwerte gekommen war. Die Leukozytenzunahme betrug bei Kaninchen 63—89 %, bei Hunden 42—202 % der ursprünglichen Leukozytenzahl, und die Leukozytose dauerte bei den Kaninchen 3—7 Tage, bei den Hunden 5—7 Tage. Ungefähr entsprechende Zeitangaben über die Dauer der Leukozytose finden sich auch bei L y o n (geringere Vermehrung dauerte 3—5 Tage, starke aber 8 Tage und länger); die stärkste Zunahme, welche dieser Autor beobachtete, betrug aber 479 % der ursprünglichen Zahl. Von neueren Autoren sprechen sich nur S t r a u ß und R o h n s t e i n*) durchwegs nach Untersuchungen am Menschen in dem Sinne aus, daß die posthaemorrhagische Leukozytose ganz inkonstant sei und sogar häufig fehle; es ist aber besonders hervorzuheben, daß bei ihnen vielfach Fälle von wiederholten langedauernden kleinen und größeren Blutungen mit herangezogen sind, die sich, wie wir später sehen werden, vollkommen anders verhalten als die Fälle von frischem, einmaligem Blutverluste. Daß die Autoren nach einer Venenpunktion von 200 cm^3 keine Leukozytose beobachteten, enspricht wohl nur den Erwartungen, welche man an die Wirksamkeit so geringfügiger Blutentziehungen zu knüpfen berechtigt ist.

Von Belang und sogar von beträchtlicher Bedeutung ist der morphologische Charakter der Blutungs-Leukozytose. E h r l i c h**) sagt, daß schwere traumatische Anaemien oftmals eine Vermehrung der polymorphkernigen, weniger oft der einkernigen Leukozyten hervorrufen. Ebenso bezeichnet R i e d e r die posthaemorrhagische Leukozytose als eine »polynukleäre« und Z a p p e r t***) fand die Eosinophilen teils vermindert, teils in normaler Zahl vertreten. v. W i l l e b r a n d findet bei seinen sorgfältigen diesbezüglichen Untersuchungen, daß die Leukozytose hervorgebracht wird einerseits durch eine absolute und bisweilen auch relative Vermehrung der Lymphozyten und eine absolute und häufig auch relative Vermehrung der polymorphkernigen neutrophilen bezw. pseudoeosinophilen Leukozyten, während die großen einkernigen Leukozyten nicht wesentlich verändert sind und die Eosinophilen und die Mastzellen

*) Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anaemien. Berlin (Hirschwald), 1901.

**) Farbenanalytische Untersuchungen, Berlin, 1891.

***) Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 23.

vermindert erscheinen. Er erklärt sich diese gemischte Leukozytose auch auf doppelte Weise: Die Lymphozytose hält er für den Ausdruck einer vermehrten Lymphozytenzufuhr durch die in ungewöhnlich großem Ausmaße in die Gefäße aufgenommene Lymphe, und die Vermehrung der Polymorphkernigen für das Ergebnis der durch die Blutung erzeugten Knochenmarksreizung.

II. Anwendung der experimentellen Erfahrungen auf die menschliche Pathologie.

Das Gesagte enthält im wesentlichen alles, was in der Literatur über die Veränderungen der Blutbefunde nach größeren oder kleineren, einmaligen oder wiederholten Blutverlusten mitgeteilt wurde. Ich habe nähere zahlenmäßige Angaben nur von einigen Untersuchungen an Tieren angeführt, weil tatsächlich beim Menschen nur ganz ausnahmsweise alle Bedingungen gegeben sind, welche eine sichere Beurteilung der für das Zustandekommen und den Grad der Anaemie maßgebenden Momente ermöglichen: so ist fast nie ein genauer Blutbefund v o r dem Blutverluste erhoben und zumeist ist auch eine genaue Angabe über die Menge des verlorenen Blutes nicht möglich. Beide Bedingungen könnten nur bei Aderlaßversuchen erfüllt werden, und bei diesen werden wieder, abgesehen davon, daß der Aderlaß heutzutage einen allzuselten gemachten Eingriff darstellt, nur so geringe Blutmengen entzogen, daß eine nennenswerte Anaemie nicht entsteht. — Es liegt mir zwar ferne, alle Detailangaben vom Tierexperimente unmittelbar auf den Menschen zu übertragen, aber jedenfalls haben wir aus den Tierversuchen gelernt, das Wesen der sich abspielenden Vorgänge zu beurteilen und haben so wenigstens eine Grundlage für das Verständnis der in der menschlichen Pathologie unter ähnlichen Verhältnissen zu erwartenden Vorkommnisse, wenn auch die Befunde im einzelnen vielfach von den besonderen Umständen des Falles werden beeinflußt werden.

Diese besonderen Umstände spielen allerdings für das klinische Gesamt- und Einzelbild und für die klinische Beurteilung in der menschlichen Pathologie die allergrößte Rolle, und wir müssen ihrer auch bei der Frage der Blutungsanaemie eine ganze Reihe ständig in Rechnung ziehen.

Vor allem müssen wir wissen, ob der von einer Blutung betroffene Mensch vorher vollkommen gesund oder ob er krank war, und wenn letzteres der Fall ist, müssen wir wissen, um welcherlei Krankheitszustände es sich handelt und ob diese insbesondere von irgendwelchem Einflusse auf den Blutbefund unmittelbar vor der Blutung waren oder sein konnten oder ob

sie doch imstande sind, die Toleranz gegenüber einer Blutung oder die Regenerationsfähigkeit seitens des Blutbildungssystemes zu beeinträchtigen oder ganz in Frage zu stellen.

In dieser letzteren Hinsicht ist schon, wie bereits angedeutet, das Alter des Erkrankten oft von ausschlaggebender Bedeutung, die allerdings individuell außerordentlich schwanken dürfte. Ich habe selbst gesehen, daß eine an sich geradezu unbedeutende Blutung infolge Verletzung am Schädel bei einer alten Frau zu einem sehr langedauernden und schweren anaemischen Zustande führte, offenbar weil schon die geringe Mehrforderung an Knochenmarksleistung nicht erfüllt werden konnte und zu einem Erschöpfungszustande des Markgewebes Anlaß gab. Ebenso kann die Regenerationsfähigkeit des Markgewebes ohne eigentliche vorhergegangene Krankheit herabgesetzt sein infolge langedauernder Unterernährung oder vielleicht selbst ohne solche bei langedauernden und schweren psychischen Depressionszuständen, durch welche nach meiner wiederum auf eigenen Beobachtungen beruhenden Überzeugung ein gewisser Torpor in der vitalen Reaktion seitens des Blutbildungssystemes ebensogut erzeugt werden kann wie in Bezug auf andere vitale Funktionen. Daß durch erschöpfende chronische Krankheiten, etwa Tuberkulose oder Karzinom, oder durch schwere akute Infektionen, etwa Typhus oder septische Erkrankungen, teils die Reaktionsfähigkeit des Markgewebes vermindert, teils das Gewebe direkt toxisch oder entzündlich geschädigt werden kann, braucht nicht erst noch besonders hervorgehoben zu werden. Doch scheinen im allgemeinen selbst sehr schwere und das Markgewebe auch unmittelbar in Mitleidenschaft ziehende akute Infektionen seine Reaktionsfähigkeit viel weniger zu untergraben als — ganz allgemein gesagt — chronische Erschöpfungszustände des Organismus. Ich habe z. B. vor einigen Jahren auf meiner Spitalsabteilung bei einer allerdings sehr kräftigen Frau in den besten Jahren, die als Gravida an einem Typhus erkrankte und in dessen Verlaufe zunächst sehr schwere Nasenblutungen und dann einen wieder mit stärkerer Blutung verbundenen Abortus erlitt, eine außergewöhnlich prompte und lebhafte Knochenmarkreaktion auf diese großen Blutverluste beobachtet. Die Frau bekam weiterhin noch infolge der durch die schweren Blutverluste bedingten ruhigen Rückenlage beiderseitige Typhuspneumonien, im rechten Unterlappen bildete sich ein riesiger Abszeßherd mit Massen von fötidem Sputum,

das Typhusbazillen in großer Menge neben Diplokokken enthielt; der Abszeß wurde operiert, es mußten dann noch ein- oder zweimal wegen Eiterretention Nachoperationen gemacht werden — aber die Frau verließ nach beinahe einjährigem Aufenthalte schließlich bei blühendem Aussehen und vollkommen geheilt das Spital. Über eine solche verblüffende Widerstandskraft verfügen aber allerdings nicht alle Menschen, auch wenn sie sich in den besten Jahren befinden.

Von größter Bedeutung für das klinische und haematologische Bild und auch für den Verlauf ist, was nun die Blutung selbst betrifft, nicht nur der Grad des Blutverlustes sondern auch der Umstand, innerhalb welcher Zeit dieser Blutverlust erfolgte, und ob es sich um eine einzige Blutung handelt, oder aber um eine mehrmalige Wiederholung innerhalb kurzer Zeiträume, oder schließlich um eine lange Reihe von Einzelblutungen, wobei in letzterem Falle wieder die Raschheit der Aufeinanderfolge und das Ausmaß der einzelnen Verluste eine Rolle spielt. Auch ist es durchaus nicht gleichgültig, ob die Blutung nach innen, oder ob sie nach außen erfolgte; denn im ersteren Falle wird, sonst gleiche Bedingungen vorausgesetzt, der Umstand in Betracht zu ziehen sein, daß das außer Kreislauf gesetzte Blut im Organismus ganz oder zum Teile abgebaut und resorbiert wird, also indirekt dem Organismus wieder nutzbar gemacht werden kann und etwa so wie medikamentös eingeführtes Eisen wirkt (s. o.), während es im zweiten Falle einfach verloren geht. Wenn man nun bedenkt, daß bei einer an verborgener Stelle erfolgenden Blutung erstens die Menge des verlorenen Blutes einer halbwegs genauen Abschätzung nicht zugänglich ist, daß man zumeist gar nicht sagen kann, ob die Blutung rasch oder langsam, auf einmal oder in mehreren Schüben erfolgte, ja daß man oft Tage hindurch gar nicht weiß, ob die Blutung schon aufgehört hat, oder ob und in welchem Ausmaße sie noch fortbesteht; wenn man weiters berücksichtigt, daß bei Blutabgang aus dem Verdauungs- oder Respirations- oder Urogenitaltrakte uns ein verläßliches Urteil darüber, ob das, was in einem gewissen Zeitpunkte an Blut oder dessen Umsetzungsprodukten abgegangen ist, dem ganzen Blutverluste, oder welchem Teile dieses Ganzen es entsprach, gar nicht annähernd möglich ist, und daß wir nicht wissen, ob etwas davon und wieviel zur Resorption gelangte — dann werden uns die großen Schwierigkeiten, welche uns die klinische und speziell die prognostische

Beurteilung von Blutverlusten beim Menschen verursachen kann, und die Vielgestaltigkeit der zu Tage tretenden Bilder begreiflich und natürlich erscheinen. Dann sind auch die schönen Zahlen der Tierexperimente nicht mehr für die Beurteilung maßgebend, sondern es hilft uns nur der klare klinische Blick, der auf großer Erfahrung beruhend das Krankheitsbild als Ganzes übersieht.

Diese Erfahrung hat uns gelehrt, daß einmalige, wenn auch aus mehreren einander rasch im Verlaufe weniger Tage folgenden Schüben zusammengesetzte, selbst gewaltig große Blutverluste von normal reaktionsfähigen Menschen im allgemeinen gut vertragen werden und auch bereits nach 1—2 Monaten wieder vollkommen ausgeglichen sind, daß dagegen häufig sich wiederholende Blutverluste, die einander so rasch folgen, daß die vorherigen noch nicht hatten ausgeglichen werden können, selbst dann außerordentlich leicht zu einer Erschöpfung des regenerierenden Markgewebes führen, wenn die Einzelblutungen keine an sich bedeutende Größe erreichen. Ich habe auf diese Dinge bereits oben hingewiesen und muß sie nur nochmals ausdrücklich und nachdrücklich hervorheben, weil durch diese Unterschiede auch eine gewaltige Verschiedenheit im Verlaufe derartiger Anaemien und, wenigstens für gewisse Zeiten, auch eine völlige Verschiedenheit des haematologischen Bildes bedingt wird. Ich will diese Unterschiede auch in der folgenden Besprechung schon äußerlich dadurch zum Ausdrucke bringen, daß ich die Formen der ersteren Art unter der Bezeichnung »akute Blutungsanaemien« gesondert von jenen der zweiten Art, welche ich als »chronische Blutungsanaemien« zu benennen pflege, abhandeln werde.

Die akute Blutungsanaemie.

I. Klinisches Bild.

Die unmittelbaren Folgen eines akuten Blutverlustes sowohl in Bezug auf den (objektiven) Befund als auf das (subjektive) Befinden sind natürlich in den weitesten Grenzen verschieden je nach der Stärke der Blutung. Geringe Blutverluste verursachen objektiv so gut wie gar keine klinisch wahrnehmbare

Veränderung, und selbst die Blutuntersuchung kann zahlenmäßige Verschiebungen erst nach Verlust von mindestens 100—200 g Blut feststellen, nach welchem im übrigen auch der Blutdruck bereits eine merkliche Senkung aufzuweisen beginnt. Treten nach solchen kleinen Blutverlusten Störungen auf, so sind sie wohl ausschließlich als Folgen einer Shokwirkung auf das Gefäßnervensystem aufzufassen, auf Störungen in der Blutverteilung, insbesondere auf Kontraktion peripherer Gefäße bei gleichzeitiger Überfüllung der weiten Bahnen des Splanchnikusgebietes; sie werden also beinahe ausschließlich bei vasolabilen und im allgemeinen nervös überempfindlichen Individuen zur Beobachtung kommen. Immerhin können sie für den Augenblick dem Betroffenen selbst und seiner Umgebung Schrekken einjagen und viel ernstere Folgen vortäuschen, als sie in Wirklichkeit vorhanden sind. Auf diese Weise können Schwächezustände, Schwindel, Ohrensausen, Augenflimmern, Dunkelsehen und schließlich Ohnmacht selbst bei geringgradigen Blutverlusten und nicht objektiv durch diese selbst hervorgerufen zustande kommen; ihre prognostische Bedeutung ist natürlich gleich Null. — Zur Täuschung des ruhig urteilenden Arztes können solche Erscheinungen nur dann führen, wenn die Blutung nach innen oder möglicherweise nur zum Teile nach außen erfolgte, so daß eine objektive Abschätzung des Blutverlustes nicht möglich ist. Immerhin wird die Sachlage auch in solchen Fällen bald geklärt werden, weil ja diese vasomotorischen Störungen nervösen Ursprungs nur flüchtige sind und das wahre klinische Bild sehr bald zu Tage tritt.

Die reellen Folgen eines schweren Blutverlustes bewegen sich innerhalb der weitesten Grenzen im gleichen Symptomenkreise. Sinnfällige Blässe, »kreideweiße« Gesichtsfarbe und zunehmende, unüberwindliche allgemeine Muskelschwäche sind die ersten und das Bild beherrschenden Erscheinungen, denen sich in schwersten Fällen Trübung des Sensoriums, Ohnmachtsneigung mitunter mit Sinnestäuschungen, Dyspnoe mit vertiefter Atmung, Muskelzuckungen, Brechreiz und Erbrechen, mitunter Singultus und sehr gewöhnlich kalter Schweiß anschließen. Auch so schwere Zustände können, wenn die Blutung rechtzeitig zum Stillstande kommt, noch zur Ausheilung gelangen, sie können aber natürlich auch entweder unmittelbar oder doch mittelbar zum Tode führen. Dann wird das Sensorium immer mehr getrübt, es treten Sprachstörungen, Halluzinationen und Delirien

und schließlich volle Bewußtlosigkeit ein; die vorher vertiefte Atmung wird oberflächlicher, die früher zumeist sehr erregte Herztätigkeit wird immer schwächer, der schon vorher weiche und frequente Puls wird unfühlbar, die Zuckungen der einzelnen Muskelgruppen können in allgemeine Krämpfe übergehen; der Körper trocknet förmlich vor unseren Augen aus, der Schweiß verschwindet, die Augen verlieren ihren Glanz, die Haut wird welk, trocken und kalt, die Temperatur sinkt weit unter die Norm, und so tritt allmählich unter den Zeichen des Herzstillstandes der Tod ein. In solchen Fällen hat die Verminderung der Blutmenge, die O l i g a e m i e, unmittelbar die Aufrechterhaltung des Kreislaufes und damit das Weiterleben unmöglich gemacht. Die Autopsie zeigt dementsprechend die höchstgradige Herabsetzung der Blutmenge, eine wirkliche Blutleere des Gefäßsystemes und sonst eigentlich, besonders bei rasch erfolgter tödlicher Blutung, keine Veränderungen.

Gelangt die Blutung aber vor der Erreichung tödlicher Höhe noch zum Stillstande, so treten dann eine Reihe von klinischen Erscheinungen auf, welche teils unmittelbar die Folge des Verlustes einer so großen Menge funktionierender Bestandteile des Blutes, teils die Folge der dadurch vorübergehend gesetzten Kreislaufstörungen, teils aber endlich die Folge der mächtig in die Erscheinung tretenden Ausgleichsbestrebungen des Organismus darstellen.

Erwacht solch ein Halbverbluteter aus seinem Schlummerzustande oder seiner Ohnmacht, so wird wohl unfehlbar seine erste Klage die über Durst, sein erstes Verlangen das nach Wasser sein, und nach gierigem Trunke wird er wieder in seinen Dämmerzustand verfallen, da ihm die große Schwäche keine weitere Regung erlauben wird. Mit gesteigerter Flüssigkeitszufuhr wird auch die Herzaktion wieder kräftiger werden, der Puls wird wieder fühlbar und allgemach wieder größer, wenn auch noch weich sein, die Atmung wird sich wieder vertiefen. Aber immer noch wird der Kranke, vom Trinken abgesehen, vorerst regungslos daliegen. Das erste also, was der Organismus zur Aufrechterhaltung seiner Funktionen unternimmt, ist eine stürmische Flüssigkeitsresorption aus den Lymphbahnen und aus den Geweben, kurzum überallher in die Blutbahn hinein, ist die Wiederergänzung der Blutmenge auf das für die dauernde Aufrechterhaltung des Kreislaufes nötige Ausmaß. Im ersten Ansturme hatte er sich ja geholfen durch Kontraktion des

Gefäßsystemes, also durch Verkleinerung des Querschnittes der Gesamtblutbahn; aber dieser Zustand ist kaum durch Stunden aufrecht zu erhalten und würde bei Flüssigkeitsmangel unfehlbar zum Tode führen, auch wenn die Blutung nicht so hochgradig gewesen wäre, um bei genügendem Flüssigkeitsvorrate tödlich zu wirken. Eine genügende Flüssigkeitszufuhr ist in solchen Zuständen also direkte Lebensbebingung, und deshalb übt auch die Kochsalzinfusion nach gestillter Blutung eine förmlich zauberhafte Wirkung. Ist eimal die ursprüngliche Kreislaufgröße annähernd wieder erreicht, so ist im allgemeinen die akute Lebensgefahr als geschwunden zu betrachten — vorausgesetzt natürlich, daß die Blutung endgültig gestillt ist.

Die klinischen Erscheinungen der eben gekennzeichneten und der nun folgenden Krankheitsphasen hängen durchwegs von der Störung ab, welche die Funktion der einzelnen Organe und Organsysteme durch die Kreislaufsveränderung erlitten hat, anfänglich durch die mangelhafte Blutversorgung und später durch die Versorgung mit einem qualitativ minderwertigen Blute — denn es liegt auf der Hand, daß die Neubildung und Bereitstellung der als Ersatz für den Verlust erforderlichen großen Massen von zelligen Elementen des Blutes nur unendlich viel langsamer erfolgen kann, als die Ergänzung der Blutmasse auf ihre ursprüngliche Größe durch Flüssigkeitsaufnahme aus den Geweben.

Vor allem sind die Veränderungen im Kreislaufsysteme selbst zu berücksichtigen. Herz und Gefäße leiden gewiß nicht nur durch die notwendige Anpassung an die wechselnde Blutmenge, sondern auch durch Ernährungsstörungen. Das Herz kann auch bei minimaler Durchblutung und später bei der Versorgung mit äußerst minderwertigem Blute seine Tätigkeit nur in geringem Grade abschwächen; ja die Erfahrung zeigt, daß zumeist im zweiten Stadium die Aufrechterhaltung anderer lebenswichtiger Funktionen ein schnelleres Kreisen des minderwertigen Blutes, demnach eine Beschleunigung der Herztätigkeit und eine Vermehrung der Arbeitsleistung des Herzens erforderlich macht. Der Herzmuskel wird infolge dieser relativen Überanstrengung bei gleichzeitiger Unterernährung unzweifelhaft einer einfachen parenchymatösen Degeneration und in weiterer Folge einer Verfettung anheimfallen, welche einerseits in Fällen von Spättod nach schweren Blutverlusten anatomisch nachgewiesen

ist, andererseits sich klinisch durch eine hochgradige Labilität der Herztätigkeit zu erkennen gibt. Die geringste Mehranforderung an das Herz wird es zu größter Kraftanstrengung zwingen, wird das stürmischeste Herzklopfen und das Gefühl erzeugen, daß das Herz zerspringen oder den Brustkorb sprengen möchte; zugleich stellt sich unerträgliches Rauschen oder Sausen in den Ohren, stechender Kopfschmerz, Schwindel oder Augenflimmern oder selbst Ohnmachtsgefühl ein. — Dabei treten zumeist für die Auskultation am Herzen akzidentelle systolische Geräusche zu Tage, und eine mäßige Verbreiterung der Herzdämpfung nach beiden Seiten, eine geringe Verlagerung des Spitzenstoßes kann als Ausdruck einer bei Ruhelage aber stets in engen Grenzen verbleibenden Erweiterung der Herzhöhlen die weitere Folge sein. Nur wenn dem Herzen nach solchen Schädigungen ungehörig früh größere Aufgaben zugemutet werden, kann die Erweiterung stärkere Grade annehmen, werden die systolischen Geräusche lauter und länger, dann tritt eine leichte und schließlich eine sehr deutliche Verdoppelung des ersten Schallmomentes auf, ein »anaemischer Galopp«, wie ich das zu nennen pflege, in den Halsvenen hört man ein lautes, oft geradezu musikalisches Nonnensausen. Dann pflegen die aufgetretenen Herzerscheinungen zumeist auch hartnäckig bestehen zu bleiben und verschwinden oft erst lange nach Wiederherstellung normaler Blutbeschaffenheit und nach Ausgleich aller übrigen Störungen; sie können aber ausnahmsweise auch zu plötzlichem Herztode führen.

Außer dem Herzmuskel zeigen bei schweren Blutungen auch die Intima der Gefäße und die Kapillarwandzellen fettige Degeneration. Diese wieder kann einerseits zu einer gesteigerten Durchlässigkeit der Gefäße und gleichsinnig mit der entstandenen Hydraemie zum Auftreten von ödematösen Schwellungen führen, die in leichteren Fällen nur an den Knöcheln der unteren Extremitäten, in schweren Fällen aber geradezu am ganzen Körper erscheinen, ganz analog einem renalen Hydrops, andererseits zum Auftreten von sekundären, allerdings zumeist nur kleinen Blutungen. Solche kommen insbesondere häufig in den Medien des Auges vor und haben hier eine große prognostische Bedeutung, umsomehr, als die so außerordentlich empfindlichen Apparate des Sehorganes schon durch die anfängliche Kreislaufstörung, die mangelhafte Durchblutung, in ihrer Funktion schwer geschädigt werden können. Es gibt demnach im Anschlusse an

schwere Blutverluste zunächst auch ohne Blutungen ins Augeninnere Störungen des Sehvermögens, welche die Augenärzte teils aus der Druckdifferenz, welche während der Blutung zwischen den Gefäßen (hier plötzliche und sehr beträchtliche Blutdruckerniedrigung) einerseits und dem Augeninneren (der intraokuläre Druck ist unabhängig vom Blutdrucke) andererseits besteht, teils durch Entartungsvorgänge, welche hauptsächlich in der Netzhaut und im Sehnerven infolge der anfänglich mangelhaften Blutversorgung entstehen, zu erklären geneigt sind. Die dadurch hervorgebrachten Sehstörungen können bis zu vollständiger Erblindung führen, und dabei kann entweder der Spiegelbefund negativ sein, oder es findet sich das Bild einer frischen Neuritis optica oder mindestens eine auffällig abgeblaßte, etwas ödematöse Papille. In späteren Stadien treten dann häufig kleinere und größere Blutungen in der Netzhaut und auch im Glaskörper auf und findet sich nicht selten das Bild einer Neuroretinitis. — Alle Störungen des Sehvermögens können ganz oder doch bis auf verhältnismäßig geringe Reste zurückgehen, aber es können ebensogut auch schwere Amblyopie und selbst dauernde Erblindung die Folge sein. Dann finden sich ausgebreitete narbige Veränderungen in der Netzhaut und eine mehr oder minder vollständige Atrophie des Sehnerven als anatomische Grundlage. Glücklicherweise sind doch alle derartigen Veränderungen an sich große Seltenheiten, und insbesondere sind wesentliche Dauerschädigungen nur ganz ausnahmsweise zu verzeichnen. — Außer den Augenblutungen kommen auch noch geringe Schleimhautblutungen an verschiedenen Stellen gelegentlich vor; insbesondere Blutungen in die Mund- und Nasenschleimhaut und beim Weibe auch in die Schleimhaut der Gebärmutter.

Eine weitere Folge der ursprünglichen Ischaemie sind Störungen der Nierenfunktion bei schweren Blutungsanaemien. Nach den Beobachtungen von Q u i n c k e*) tritt allerdings nur selten bei großen Blutverlusten schon nach Ablauf mehrerer Stunden eine beträchtliche Albuminurie mit Ausscheidung von einzelnen hyalinen Zylindern und Nierenepithelien auf, ohne jemals zu einer wirklichen Nephritis zu führen. Zumeist findet man aber auch nach schweren Blutverlusten nur geringe Eiweißspuren im Harne; dieser ist gewöhnlich auffällig reichlich und

*) Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 30, 1882.

hell, enthält wenig feste Bestandteile und hat demgemäß ein sehr niedriges spezifisches Gewicht.

Neben diesen positiven Erscheinungen sind auch einige negative Befunde bedeutungsvoll genug, um eine ausdrückliche Hervorhebung zu rechtfertigen, umsomehr, als sie ebenso wie die meisten schon besprochenen Erscheinungen auch bei andersartigen schweren Anaemien zur Beobachtung kommen. Ich meine da die auffällig geringfügige Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge im tierischen und menschlichen Körper durch selbst hochgradige Blutverluste.

Allen Erwartungen widersprechend erscheint die durch außerordentlich zahlreiche und umfangreiche Untersuchungen sichergestellte Tatsache, daß die Oxydationsvorgänge im anaemischen Organismus im allgemeinen und insbesondere nach Blutverlusten entweder keinerlei Herabsetzung oder sogar in sehr vielen Fällen geradezu eine Steigerung erfahren. Zunächst wurde in Tierversuchen älteren Datums teils ein Ausbleiben der erwarteten Herabsetzung des respiratorischen Gaswechsels, teils nur eine inkonstante geringe Herabsetzung, oder endlich hie und da sogar eine Steigerung gefunden. Dann stellte G ü r b e r*) fest, daß selbst durch große Blutentziehungen beim Kaninchen eine dauernde Beeinflussung des respiratorischen Gaswechsels nicht zu erzielen ist. Beim Menschen haben insbesondere F r i e d r. K r a u s und C h v o s t e k**) dargetan, daß bei schweren Anaemien der Gasstoffwechsel sich regelmäßig in der Nähe der oberen Grenze der physiologischen Norm hält, ohne sie wesentlich zu überschreiten, während die unteren Grenzwerte der Norm niemals erreicht werden. Durch Nahrungszufuhr und durch Arbeitsleistung ließ sich der Gaswechsel bei den untersuchten anaemischen Personen noch deutlich erhöhen, wenn auch nicht immer in dem gleichen Maße wie bei Gesunden. Daraus und aus einer großen Anzahl weiterer zu gleichen Ergebnissen führender Untersuchungen ergibt sich also der von N o o r d e n***) formulierte Satz: »Der Anaemische bedarf und verzehrt mindestens die gleiche Menge Sauerstoff und setzt dementsprechend mindestens die gleiche Menge Kalorien um wie der Blutgesunde. Extreme, das Leben unmittelbar bedrohende Zustände verhalten sich vielleicht

*) Zit. nach S t r a u ß, in v. Noordens Handbuch des Pathologie des Stoffwechsels, I. Bd., 2. Auflage, Berlin (Hirschwald) 1906.

**) Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 22, 1893.

***) Zitiert bei Strauß, s. o.

anders». Erklärt werden diese Befunde teils durch Beschleunigung oder Vertiefung der Atmung, teils durch Beschleunigung des Kreislaufes, durch welche Maßnahmen der Mangel an sauerstoffübertragendem Haemoglobin ausgeglichen werden kann. Manche Autoren legen in dieser Hinsicht auch noch Wert auf das Vorkommen reichlicher Mikro- und Poikilozyten im Blute, welche durch Vergrößerung der Haemoglobinoberfläche eine Erleichterung des Gasaustausches ermöglichen sollen. Ob diesen Bildungen eine solche Rolle tatsächlich zukommt, möchte ich als durchaus unsicher dahingestellt sein lassen.

Das Studium der sonstigen Stoffwechselvorgänge bei der akuten Blutungsanaemie hat ebensowenig wie bei anderen schweren Anaemien wesentliche oder nur gleichartige Veränderungen ergeben. Öfters wird die Neigung zu vermehrter Stickstoffausscheidung, also zu gesteigertem Eiweißzerfalle hervorgehoben, ohne daß auch hier eine Konstanz festgestellt werden könnte. Aderlaßversuche haben Strauß und andere zu negativen Ergebnissen geführt; bei schweren Magenblutungen dagegen wurde öfters, mit Ausnahme terminaler Zustände, eine Steigerung der Stickstoffausscheidung beobachtet. Alle übrigen Stoffwechseluntersuchungen haben ziemlich belanglose und schwankende Ergebnisse geliefert, auf die einzugehen ich für zwecklos halte. Nur eines muß ich hervorheben, daß nämlich eine irgendwie in Betracht kommende Herabsetzung der Nahrungsausnützung im Magen- Darmtrakte, sowohl was die Eiweiß- als die Fett- und Kohlehydratnahrung betrifft, nicht besteht; zum mindesten ist die Resorption eine so gute, daß alle Substanzen in dem zur Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichtes ausreichenden Maße leicht aufgenommen werden können. Nach Kolisch*) scheint auch die Salzsäureproduktion des Magens nicht zu leiden.

2. Blutbild.

Nun bleiben uns nur mehr die Veränderungen des Blutbildes zu besprechen. Um über diese klare Vorstellungen zu bekommen, wollen wir uns zunächst einmal rein theoretisch die Vorgänge vor Augen führen, welche sich im Blute und im Blutbildungssysteme abspielen, wenn ein vorher gesunder

*) Wiener klin. Wochenschr., 1897, Nr. 26.

oder wenigstens mit normalem Blute und normaler Reaktionsfähigkeit der blutbildenden Organe ausgestatteter Mensch plötzlich von einer schweren Blutung getroffen wird. Wir nehmen der Einfachheit halber an, dieser Mensch hätte vor der Blutung 5 Liter Blut besessen mit einem Gehalte von 5 Millionen Erythrozyten und 100% Haemoglobin, und er verlöre infolge einer äußeren Verletzung innerhalb kürzester Zeit, sagen wir innerhalb längstens einer Stunde genau 2 Liter seines Blutes. Dann wird die Blutung exakt gestillt und wir haben Gelegenheit, die Blutbefunde sofort darnach und dann systematisch weiter aufzunehmen.

Die unmittelbare Folge des Blutverlustes wird eine Anpassung der Gefäßweite an die verringerte Inhaltsmasse sein, also eine allgemeine Gefäßkontraktion. Gelänge es uns, während dieser Zeit das Blut zu untersuchen, so müßten wir wieder genau 5 Millionen Erythrozyten im mm^3 finden und einen Haemoglobingehalt von 100%. Das ist die e r s t e P h a s e der akuten Blutungsanaemie : Oligaemie ohne jede Veränderung des Blutes in der Raumeinheit.

Aber eine allgemeine Gefäßkontraktion hält der Organismus durch eine irgend längere Zeit nicht aus, sein allererstes Bestreben ist es also, die Inhaltsmasse seines Gefäßsystemes wieder auf das frühere Volumen zu bringen ; und das geschieht durch rascheste Flüssigkeitsaufnahme ins Gefäßsystem überallher, wo nur Flüssigkeit im Körper zu haben ist, aus den Lymphspalten und aus den Geweben, auf dem Wege des direkten Lymphstromes und durch Diffusion. Deshalb haben alle Kranken nach Blutverlusten einen so quälenden Durst, weil alle Gewebe infolge dieser Vorgänge an Flüssigkeit verarmt sind. Je rascher und vollkommener es dem Organismus gelingt, die Blutbahn auf diesem Wege wieder im ursprünglichen Ausmaße zu füllen, desto leichter wird die Blutung vertragen, desto besser ist die Prognose und umgekehrt. Aus diesem Grunde wirkt auch, ich wiederhole das, die Infusion physiologischer Kochsalzlösung nach vollzogener Blutstillung so häufig geradezu lebensrettend. — Diese Vorgänge spielen sich innerhalb der ersten Stunden nach erfolgter Blutung ab und laufen natürlich, wenn die Blutung sich auf längere Zeit hinzieht, noch neben ihr her. Bleiben wir zunächst bei der oben gemachten Annahme, so wird die unmittelbare Folge dieser im Anschlusse an die Blutung erfolgten Flüssigkeitsresorption eine Verminderung der Erythrozytenzahl und des

Haemoglobingehaltes in der Raumeinheit sein: Der Mann hat schließlich wieder 5 Liter Blut, aber dieses enthält nur die zelligen Elemente von 3 Litern Normalblut, es kommen also jetzt auf den mm³ nur 3,000.000 Erythrozyten und der Haemoglobingehalt wird dementsprechend nur 60% betragen. Mit dem vermehrten Lymphstrome wird wohl auch eine größere Zahl von Lymphozyten in die Blutbahn gelangt sein, doch haben wir über das Ausmaß dieser Zunahme keine rechte Vorstellung, weil wir die Bahnen der Flüssigkeitsübernahme ins Blut nicht genau kennen und insbesondere nicht wissen, in welchem Verhältnisse direkte Lymphzuströmung durch den Ductus thoracicus und Flüssigkeitsaufnahme durch Diffusion zueinander stehen. Das wäre die zweite Phase der akuten Blutungsanaemie: Wieder normale Blutmenge, aber Oligozythaemie und Oligochromaemie mit normalem Färbeindex, Zunahme der Lymphozyten.

Erst jetzt kann die Reaktion der Blutbildungsstätten auf den eingetretenen Verlust an zelligen Elementen erfolgen, und zwar wird auch sie wieder in zwei Phasen zu teilen sein: Zuerst starke Reiz- und Shokwirkung auf das Marksystem und Ausschwemmung der vorhandenen fertigen Zellvorräte, bei schwerer Schädigung auch unter Mitreißung noch unvollendeter Elemente. Zugleich tritt eine dem Grade nach außerordentlich verschiedene und anscheinend sowohl von der Stärke des Reizes als auch von der Eigenart und Reaktionsfähigkeit des Individuums abhängige Steigerung der Leukozytenausfuhr aus dem Markgewebe ein, und auch hiebei gelangen häufig unreife Elemente in den Kreislauf; es entsteht die sogenannte »posthaemorrhagische Leukozytose«. Die zweite Phase der Markreaktion ist hingegen gekennzeichnet durch den Rückgang der akuten Reizerscheinungen und das Eintreten einer verschieden lebhaft gesteigerten Erythrozytenneubildung, wobei die neugebildeten Zellen durchwegs haemoglobinärmer sind als normale Erythrozyten, offenbar deswegen, weil dem Marke zu wenig brauchbares Material für die Haemoglobinbildung, vor allem anscheinend zu wenig Eisen zur Verfügung steht, vielleicht auch weil eben deshalb die ausreichende Haemoglobinsättigung der neugebildeten Erythrozyten zu lange Zeit in Anspruch nehmen würde. Erst wenn die normale Erythrozytenzahl in der Raumeinheit wieder erreicht oder häufig sogar nicht unbeträchtlich überschritten wurde, wird das Tempo der Zellbildung ein

langsameres, die jetzt gebildeten Erythrozyten werden wieder mit größerem und schließlich mit normalem Haemoglobingehalte ausgestattet und so wird ganz allmählich wieder ein in jeder Hinsicht normales Blutbild hergestellt. — Während der Reaktions- und Regenerationszeit ändert der morphologische Blutbefund also in allmählichen Übergängen mehrmals seinen Charakter. Dazu tragen außer den angeführten Hauptursachen auch noch zwei Nebenumstände bei. Zunächst ist das durch Flüssigkeitsresorption neuentstandene Blutplasma nicht vollkommen gleichwertig dem ursprünglichen Plasma, da sowohl der Eiweiß- als der Salzgehalt der wo immer her genommenen Flüssigkeit unmöglich genau dem normalen Gehalte des Blutplasmas entsprechen kann. Diese wesentliche und plötzlich eintretende chemische Veränderung des umgebenden Mediums muß auf die kreisenden Erythrozyten von Einfluß sein: wenigstens die minder widerstandsfähigen, offenbar dem physiologischen Abbaue bereits näheren, älteren Elemente werden in der molekular minder konzentrierten Blutflüssigkeit quellen, degenerative Veränderungen durchmachen, dem beschleunigten Abbau zugeführt werden. — Zweitens scheinen auch bereits die beim ersten Ansturme ausgeschwemmten Erythrozyten wenigstens zum Teile weniger Haemoglobin zu enthalten als unter normalen Verhältnissen, weil sie eben auch nicht ganz ausreifen konnten.

Unter Berücksichtigung dieser Umstände gestaltet sich der Blutbefund in der Reaktions- und Regenerationszeit in folgender Weise:

Trotz der Ausschwemmung der fertigen Erythrozytenvorräte nimmt in den ersten Tagen nach der Blutung die Erythrozytenzahl im mm^3 entweder nur ganz unwesentlich zu oder sie bleibt unverändert oder sie sinkt sogar noch ein wenig, offenbar je nachdem, ob die volle Ergänzung die Blutmasse durch Flüssigkeitsaufnahme bereits beendet oder noch im Zuge ist, und vielleicht zum Teile auch deshalb, weil zu gleicher Zeit auch ein stark gesteigerter Erythrozytenverbrauch stattfindet. Dabei sinkt der Färbeindex schon in diesen ersten Tagen stets in mäßigem Grade, wahrscheinlich aus zwei Gründen: einmal, weil ein Teil der untergehenden älteren Erythrozyten farbstoffärmer wird, und dann wegen der etwas geringeren Haemoglobinwertigkeit der frisch ausgeschwemmten Erythrozyten. Er steht gewöhnlich aber noch über 0.8, und im gefärbten Präparate ist die überwiegende Mehrzahl der Erythrozyten von normaler

Beschaffenheit. Eine Minderzahl aber ist nicht mehr völlig normal, sondern zum Teile in mäßigem Grade gequollen, also vergrößert, dabei schwach polychromatisch und haemoglobinärmer, zum Teile hinwieder merklich verkleinert, mitunter leicht unregelmäßig in der Form und dabei entweder normal oder minder haemoglobinhaltig, zum Teile endlich in Größe und Form normal, aber in geringem Grade farbstoffärmer. Meist erst nach Ablauf der ersten 24 Stunden treten dann bei schweren Blutungen auch kernhaltige Erythrozyten vom Normoblastentypus ins Blut über. Ihre Zahl ist je nach dem Grade der Blutung und auch individuell außerordentlich verschieden ; mitunter sind nur spärliche Exemplare zu sehen, mitunter 100—300 im mm^3, ja in einem Falle habe ich ihrer bis zu 1400 im mm^3 gesehen. Die höchsten Werte werden hiebei nicht gleich anfangs, sondern nach Ablauf einiger Tage bis zu einer Woche gefunden. Bei sehr hoher Erythroblastenzahl und längerer Dauer der Ausschwemmung können auch einzelne vergrößerte, den Megaloblasten nahestehende Typen, die aber doch regelmäßig einen chromatinreichen Kern besitzen, zur Beobachtung kommen. Gleichzeitig läuft die posthaemorrhagische Leukozytose ab. Sie kann schon wenige Stunden nach Beginn der Blutung ausgesprochen sein, steigert sich aber dann jedenfalls noch bedeutend, und während in den ersten Stunden die Lymphozyten noch in normaler Prozentzahl vertreten sind, überwiegen später immer die Granulozyten und es gelangen auch neutrophile Myelozyten, gelapptkernige unreife Neutrophile und mitunter auch große lymphoide Zellen, die wahrscheinlich Myeloblasten sind, sowie Plasmazellen in den Kreislauf. In welchem Ausmaße das alles geschieht, ist abhängig von der Schwere der Blutung und dem Grade der individuellen Reaktion. Zumeist ist die Leukozytose bei nicht sehr hochgradiger Blutung nur eine mäßige, bewegt sich etwa in Werten von 9000 bis zu 20.000 ; mitunter aber kann sie auch bis über das doppelte der letzteren Zahl ansteigen. Die höchste von mir selbst beobachtete Zahl war bei unkomplizierter Blutung 46.300, allerdings bei einer ca. eine Woche fortlaufenden und tödlich endigenden Blutung. Die Dauer der Leukozytose läßt sich nicht genauer bestimmen, sie kann aber je nach dem Grade der Blutung und der Stärke der Reaktion von einigen Tagen bis zu zwei Wochen und selbst darüber hinaus betragen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach also dürfte die Zeit der akuten, stürmischen Reaktion zumeist nach 8—14 Tagen vorüber

sein, und um eben diese Zeit würde dann die ruhige Regenerationsetappe einsetzen. Natürlich ist eine scharfe Grenze unmöglich zu ziehen, der Übergang auch der morphologischen Bilder ist ein durchaus fließender. Die jetzt neugebildeten Erythrozyten sind chlorotisch, das heißt haemoglobinarm, kernhaltige Erythrozyten werden nur mehr in geringer Zahl ausgeschwemmt und haben natürlich ausschließlich den Normoblastentypus. Die noch von früher her stammenden alten, normal haemoglobinhaltigen Erythrozyten werden wahrscheinlich wenigstens anfänglich in beschleunigtem Tempo und später, sobald das Blutplasma die normale Eiweiß- und Salzkonzentration gewonnen hat, in normalem Ausmaße abgebaut und verschwinden langsam aus dem Kreislaufe. Solange sie noch in nennenswerter Zahl vertreten sind, werden bedeutende Unterschiede im Haemoglobingehalte der kreisenden Erythrozyten auffällig sein, später wird das Bild ein immer mehr gleichmäßiges, weil die haemoglobinreichen Zellen verschwunden und alle neugebildeten haemoglobinarm sind, und zwar in annähernd dem gleichen Maße. Da zugleich auch die Leukozytenverhältnisse keine wesentlichen Abweichungen von der Norm mehr aufzuweisen pflegen, wird das Bild völlig zu dem einer ganz gewöhnlichen, uncharakteristischen Chloranaemie und ist von dem einer Chlorose z. B. morphologisch nicht mehr mit einiger Sicherheit zu unterscheiden. Der Färbeindex steht jetzt regelmäßig zwischen ½ und ¾ und dieses Verhältnis wird zumeist mit großer Gleichmäßigkeit beibehalten, bis die Erythrozytenzahl den normalen oder sogar einen beträchtlich höheren Wert erreicht hat, oftmals Zahlen bis gegen 6 Millionen auch in unseren gewöhnlichen Höhenlagen bis zu 300 m über dem Meere. Erst dann beginnt die Erhöhung des Haemoglobinwertes der neugebildeten Erythrozyten deutlich zu werden; die Erythrozytenzahl bleibt in gleicher Höhe, aber das Haemoglobin steigt ganz langsam bis zur Norm empor. Die Dauer dieses Rückbildungsprozesses ist je nach der Schwere der Blutung und der Reaktionsfähigkeit des betroffenen Organismus einige Wochen bis zu mehreren Monaten. Auch hier läßt sich eine engere Befristung nicht geben.

Nun will ich aber, um jede Unklarheit zu bannen, noch einmal den ganzen Verlauf einer akuten Blutungsanaemie in einigen Schlagworten kurz zusammenfassen: Zuerst unmittelbar nach der Blutung Oligaemie ohne jede qualitative Anaemie. Dauer dieses ersten Stadiums äußerst kurz; für die Unter-

suchung ist es außer bei eigens hiefür angestellten Versuchen nicht erreichbar. Sodann: Rasche Flüßigkeitsresorption in die Blutbahn bis zur Wiederherstellung der ursprünglichen Blutmenge, infolgedessen qualitative Anaemie mit Herabsetzung von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt in gleichem Ausmaße, Färbeindex also annähernd 1.0; Vermehrung der Lymphozyten. Dauer dieses zweiten Stadiums einige Stunden. Dritte Phase: Einsetzen der Knochenmarksreaktion mit Ausschwemmung von fertig gebildeten Erythrozyten und zumeist auch, wenigstens bei stärkeren Blutungen, mit Ausschwemmung von Erythroblasten; Knochenmarksleukozytose mit Plasmazellen, in schweren Fällen auch mit Myelozyten und Myeloblasten. Die Erythrozytenzahl steigt nicht oder nur unwesentlich oder sie sinkt sogar etwas, der Färbeindex steht jetzt zwischen 0.8 und 1.0. Dauer einige Tage bis zwei Wochen und darüber. Vierte Phase: Ruhige Regeneration seitens des Knochenmarkes. Die neugebildeten Erythrozyten sind haemoglobinarm, die alten haemoglobinreichen verschwinden allmählich, es entsteht also das Bild einer gleichförmigen Chloranaemie. Der Färbeindex steht zwischen 0.5 und 0.75, die Leukozytenverhältnisse sind annähernd normal. Erst wenn die normale Erythrozytenzahl erreicht oder überschritten ist, werden die Erythrozyten auch haemoglobinreicher und allmählich wird der ganze Befund zur Norm zurückgeführt. Dauer mehrere Wochen bis einige Monate.

Dieser überwiegend theoretischen und schematischen Darstellung der Blutveränderungen im Verlaufe einer akuten Blutungsanaemie muß ich nun eine Besprechung der praktisch zur Beobachtung gelangenden Blutbefunde im einzelnen, insbesondere unter Berücksichtigung ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeutung folgen lassen.

Zunächst ist hervorzuheben, daß die theoretisch geforderte erste Phase, die reine Oligaemie, praktisch niemals zur Beobachtung gelangt, es sei denn bei akutester Verblutung infolge Eröffnung einer größeren Schlagader, aus dem einfachen Grunde, weil bei minder stürmischen Blutungen schon während der Blutung die vermehrte Flüssigkeitsaufnahme in die Kreislaufbahn beginnt. Sobald man also zur Blutuntersuchung kommt, ist regelmäßig schon eine qualitative Anaemie vorhanden, die ganz früh einen Färbeindex von 1.0, etwas später aber einen solchen zwischen 0.8 und 1.0 aufweist.

Ein Beispiel !

Ein Mann mit alkoholischer Leberschrumpfung bekam am 8.12.1902, während er auf der Klinik v. Neusser in Beobachtung stand, eine von ½8 Uhr früh bis gegen Mittag sich immer wiederholende Haematemesis infolge Blutung aus Oesophagusvarizen. Die Blutuntersuchung am gleichen Tage um 1 Uhr mittags ergibt :

Erythrozyten (R.) = 2,704.000 ; Haemoglobin (Hb.) nach Fleischl (Fl.) = 55%, Färbeindex (FJ.) sonach 1.0; Leukozyten (W.) = 11.000, darunter 21.1% Lymphozyten (Ly.) = 2330 im mm³, vereinzelte Plasmazellen (Plz.), keine Myelozyten (Myel.) oder Myeloblasten (Myelbl.), keine Erythroblasten (Erbl.)

Hier hat also, trotz der kurzen Zeit seit Beginn des Blutbrechens (die Blutung selbst hatte natürlich schon früher begonnen), bereits die posthaemorrhagische Leukozytose eingesetzt. Ihr Vorhandensein, zumeist unter Anwesenheit pathologischer Elemente aus dem Markgewebe, das Auftreten kernhaltiger Erythrozyten, das Bestehen sehr auffälliger und bis zu einem gewissen Grade im Zusammenhalte mit dem Gesamtbilde charakteristischer morphologischer Eigenheiten der Erythrozyten kennzeichnen dann die akute Blutungsanaemie in den ersten Tagen und bis zum Ende der ersten oder zweiten Woche nach der Blutung. Um Ihnen zuerst die Zahlenverhältnisse und deren Verlauf vor Augen zu führen, lasse ich noch ein Beispiel folgen.

J o h a n n G., ein 28jähriger Maurergehilfe wurde am 22-8-1905 auf meine Spitalsabteilung aufgenommen, nachdem er vom 18. bis 20. August reichlich Blut erbrochen und am 21. August schwarzen Blutstuhl entleert hatte. Er hatte schon im Jahre 1901 eine schwere Magenblutung überstanden und vor 2 Monaten vorübergehend mehrmals leichten Schwindel gehabt. Diagnose : Ulcus ventriculi. Im Spitale kein Bluterbrechen mehr ; bis zum 31.8. noch drei bluthaltige Stühle.

B l u t b e f u n d I., gleich bei der Aufnahme am 22-8-1905 :

R. = 1,164.000 ; Hb. nach Fleischl-Miescher (Fl.-M.) = 21%, FJ. 0.90. W. = 9640, darunter : Polymorphkernige Neutrophile und Eosinophile (Pol. N. + Eos.) zusammen 79.37%, Neutrophile Myelozyten und Plasmazellen (Neutr. Myel. + Plz.) zusammen 0.81%, Mastzellen (Mz.) = 0.23%, Große Einkernige (Gr. E.) = 6.11%; Lymphozyten (Ly.) = 13.48% = 1300 im mm³. Normoblasten (Nbl.) 2 Stück auf 868 Leukozyten = etwa 20 im mm³. Im Trockenpräparate : Die Erythrozyten durchwegs gut gefärbt, zumeist von normaler Größe und Form : nur ein kleiner Teil etwas vergrößert, dann matt gefärbt und in geringem Grade polychromatisch, sehr wenige Erythrozyten sind kleiner als normal. Keine Poikilozytose. Blutplättchen deutlich vermehrt. Unter den Leukozyten nur wenig Eosinophile.

II. 25-8-1905.

R. = 1.339.000, Hb. = 24%, FJ. = fast 0.9 ; W. = 7500, darunter : Pol. Neutr. + Eos. = 81.54%, Myel. + Plz. = 1.49%, Mz. = 0.30%, Gr. E. = 2.38%, Ly. = 14.29% = 1070 im mm³ : etwa 90 Erbl. im mm³.

III. 5-9-1905.

R. = 1.765.000, Hb. = 26%, FJ. = 0.74 ; W. = 6500, darunter : Pol. Neutr. + Eos. = 75.70%, Mz. = 1.28%, Gr. E. = 4.12%, Ly. = 18.90% = 1220 im mm³ ; keine Myelozyten mehr ; noch etwa 20 Erbl. im mm³.

IV. 13-9-1905.

R. = 2,734.000, Hb. = 36%, FJ. = 0.66; W. = 5200, darunter: Pol. Neutr. + Eos. = 70.24%, Mz. = 1.50%, Plz. = 0.21%, Gr. E. = 6.21%, Ly. = 21.84% = 1130 im mm³. Wiederum etwa 20 Erbl. im mm³.

V. 28-9-1905.

R. = 3,520.000, Hb. = 52%, FJ. = 0.74; Leukozyten nicht gezählt.

Untersuchungen abgebrochen. Patient wird am 15. Oktober ohne jede Beschwerde mit bedeutender Gewichtszunahme und bei gutem Aussehen als derzeit geheilt entlassen. Der Ablauf der Anaemie wurde therapeutisch nicht beeinflußt.

Wie sich etwa im Durchschnitte die Zahlenverhältnisse von roten Blutkörperchen und Haemoglobin bei einer nach mehrtägiger Dauer prompt gestillten schweren Blutung im Verlaufe einer rasch vor sich gehenden Wiederherstellung verhalten, können Sie aus diesem Beispiele mit genügender Klarheit ersehen, so daß ich darüber nicht weiter zu sprechen brauche. Aber auf die morphologischen Einzelheiten muß ich eingehen, zunächst auf die recht charakteristischen Verhältnisse der kernlosen Erythrozyten.

In den ersten 24—48 Stunden nach der Blutung oder nach Beginn der Blutung sind die morphologischen Befunde an den roten Blutkörperchen sehr geringfügig. Es fällt nur, wenigstens im Verlaufe des zweiten Tages, eine gewisse Unruhe im mikroskopischen Bilde auf, hervorgebracht durch geringgradige, im einzelnen kaum auffällige Größenunterschiede der sonst geradezu durchwegs normal aussehenden Erythrozyten; hie und da findet man eine länglich gestaltete oder deutlich birnförmige Zelle, hie und da eine deutlich kleinere, die man schon als Mikrozyten bezeichnen kann, mitunter ist auch eine solche Zelle merklich haemoglobinärmer, ganz vereinzelt sieht man eine kaum merklich vergrößerte und etwas matt gefärbte Zelle. Dabei kann es nach langem Suchen auch gelingen, einen Normoblasten zu finden. Die Blutplättchen sind etwas vermehrt, die Leukozytose setzt ein, ist aber noch nicht hochgradig und es fehlen ganz oder fast ganz noch die pathologischen Jugendformen der Granulozyten.

Nach einigen weiteren Tagen, so gegen Ende der ersten Woche, hat sich das Blutbild ganz wesentlich geändert und namentlich, wenn die Blutung in wiederholten Schüben noch andauert oder doch eine Reihe von Tagen angedauert hat, kommen die jetzt zu beschreibenden Eigenheiten zu voller, manchmal zu außerordentlicher Entwicklung. Die Größenunterschiede treten stärker hervor, die überwiegende Mehrzahl

der Zellen ist zwar noch normal groß und von annähernd normalem Farbstoffgehalte und auch orthochromatisch, daneben finden sich aber doch reichlicher verkleinerte, mitunter blässer gefärbte und etwas unregelmäßig gestaltete, aber ebenfalls beinahe ausnahmslos orthochromatische Elemente, und in besonders auffälliger Weise treten jetzt vergrößerte Erythrozyten hervor, die zugleich in ihrer Haemoglobinverteilung und ihrer Färbbarkeit von der Norm abweichen. — Schon im frischen Präparate erscheinen sie auffällig matt, glanzlos, es ist kein Zweifel, daß sie weniger Farbstoff enthalten. Im gefärbten Präparate sieht man dies dann sehr deutlich, man überzeugt sich aber auch, daß sehr häufig der Farbstoff im Zellinnern unregelmäßig verteilt ist: Neben dem nach innen zu oftmals zackig oder fransig begrenzten Randsaume findet sich nicht selten ein in der Nähe des Zentrums frei liegender oder mit dem Randsaume durch eine schmale oder breitere Brücke verbundener Haemoglobinanteil, der wiederum zumeist unregelmäßig begrenzt ist. Mitunter ist die ganze Zelle etwas entrundet, scheint auch bei rasch erfolgter Lufttrocknung des Präparates, während alle anderen Zellen ihre rundliche oder überhaupt ihre ursprüngliche Form beibehalten haben, schon stechapfelförmig gezackt, oder in besonders krassen Fällen sieht die Zelle wie zerknittert oder wie angefressen aus, nicht nur weil ihre Form unregelmäßig gestaltet ist, sondern weil auch in ihrem Inneren das Haemoglobin in unregelmäßigen Bändern, Linien und Flecken angeordnet erscheint. Ich wiederhole, daß alle diese Zellen merklich, aber nicht hochgradig vergrößert sind, und füge bei, daß sie ausnahmslos in etwas wechselndem aber niemals hohem Grade polychromatisch gefärbt erscheinen. Meine Auffassung von diesen Zellen ist von jeher die, daß es sich hier um im Abbau begriffene, durch Aufnahme von Plasmasubstanzen gequollene und polychromatisch gewordene Elemente handelt, deren Haemoglobin allmählich ausgelaugt wird; ich sehe in ihnen also die Vertreter der degenerativen Polychromasie und trenne sie von den Zellen mit Jugend-Polychromasie, welche derartige Anomalien der Farbstoffverteilung und jene eigenartigen Formveränderungen vermissen lassen.

Diese sehr auffälligen gequollenen, leicht polychromatischen Erythrozyten mit der zumeist unregelmäßigen Haemoglobinverteilung sind gewiß an sich für Blutungsanaemien

in keiner Weise charakteristisch, sie kommen in mäßiger Zahl bei jeder Chlorose und bei jeder schweren andersartigen Anaemie auch vor — aber gerade ihr oft massenhaftes Auftreten neben den sonst ganz normalen, höchstens etwas verschieden großen, haemoglobinreichen Erythrozyten und zumeist neben einer einfachen Knochenmark-Reizungsleukozytose und verschieden zahlreichen Normoblasten prägt dem Bilde der akuten Blutungsanaemie während einer allerdings relativ kurzen Zeit ihres Verlaufes etwas so Eigenartiges auf, daß ich mich getraue, aus der Gesamtheit dieser Befunde jede stärkere akute Blutungsanaemie in diesem Stadium, im Notfalle selbst ohne Zahlen, ohne Anamnese und ohne klinische Untersuchung mit großer Sicherheit zu diagnostizieren.

Was die kernhaltigen Erythrozyten betrifft, so muß ich noch bemerken, daß ihre Zahl im allgemeinen selbst nach schweren Blutungen keine große ist; ich habe nur ganz ausnahmsweise mehr als 200—300 im mm^3 angetroffen, gewöhnlich aber noch weniger. In allen diesen Fällen handelt es sich um typische Normoblasten. Wenn jedoch ausnahmsweise einmal eine starke Reizung des erythroblastischen Apparates erfolgte, was offenkundig individuell bedingt ist, so können auch, wie schon früher erwähnt, einzelne vergrößerte Typen mit ziemlich großem, aber regelmäßig gut erhaltenem und chromatinreichem Kerne beobachtet werden, ebenso wie sich dann nicht selten Kleeblatt- oder Rosettenformen der Normoblastenkerne vorfinden. Ich habe solche Befunde in größerer Zahl nur in einem einzigen Falle von schwerer Magenblutung bei einer schon älteren Frau (etwa in den 50er Jahren) beobachten können, bei welcher es sich nach dem günstigen Verlaufe der Krankheit offenbar um ein Ulcus rotundum handelte.

Die Krankheitsgeschichte dieser Patientin steht mir leider nicht mehr zur Verfügung, ich kann die klinischen Angaben also nur aus der Erinnerung zitieren. Die Frau kam schwer anaemisch etwa eine Woche nach starker Haematemesis Ende Oktober 1902 auf der Klinik Neusser zur Aufnahme und hatte noch blutige Stühle. Anamnestisch wurden irgendwie charakteristische oder nur nennenswerte Magenbeschwerden nicht angegeben, ein Tumor war nicht tastbar; die Frau erholte sich trotz des ursprünglich sehr elenden Zustandes sehr rasch und konnte geheilt entlassen werden. Meine Notizen über die Blutbefunde besagen:

I. 28-10. — 1-11-1902:

R. = 1.578.000, Hb. (Fl.) = 25%, FJ. = 0.79; W. = 17.850, darunter: Ly. = 10.09% = 1800 im mm^3, Myel. = 0.50%. Auf 803 Leukozyten waren in der großen Zählkammer bei 20facher Verdünnung 61 Normoblasten und 2 Megaloblasten vorhanden, die Gesamtzahl der Erythroblasten betrug also rund 1400 im mm^3. Die

früher beschriebenen polychromatischen, haemoglobinärmeren, wie zerknittert oder wie angefressen aussehenden, gequollenen Erythrozyten waren in sehr großer Zahl und größter Schönheit vorhanden, so daß ich die Präparate von dieser Untersuchung durch eine Reihe von Jahren diesbezüglich als Demonstrationsobjekte in meinen Kursen verwendete. — Zwei spätere Untersuchungen ergaben folgendes Verlaufsbild:

II. 23-11-1902:

R. = 2,629.000, Hb. (Fl.) = 30%, FJ. = 0.57; W. = 8300, darunter: Ly. 27.0% = 2240 im mm³, Myel. + Plz. = 0.64%, Mz. = 2.0%. Erbl. rund noch 280 im mm³.

III. 20-12-1902:

R. = 3,712.000, Hb. nicht notiert; W. = 8500, darunter: Ly. = 22.14% 1900 im mm³, Mz. = 0.91%, einzelne Plz., keine Myel.; Nbl. etwa 110 im mm³.

Die Blutplättchen sind gewöhnlich von Anfang an in geringem Grade, später immer deutlicher, manchmal geradezu extrem vermehrt.

Was endlich die Leukozytose in ihren Einzelheiten betrifft, so gehen ihre hauptsächlichsten Eigenschaften schon aus den früheren Mitteilungen und den als Beispiel angeführten Befunden hervor, wenigstens soweit es sich um Leukozytosen geringeren Grades handelt, welche ja die Regel darstellen. Bemerken will ich zunächst nur noch, daß naturgemäß bei unkomplizierten Blutungen geringeren und selbst mittleren Grades die Leukozytose ganz fehlen kann, wenn schon so schwere Blutungen, wie ich sie als Beispiele angeführt habe, Leukozytenwerte hervorbringen können, welche sich noch an der oberen Grenze der Norm bewegen. Für den Grad der Leukozytose ist also keinesfalls die Stärke der Blutung allein, sondern in sehr ausschlaggebender Weise auch die Reaktionsfähigkeit und Reaktionsart des betroffenen Organismus maßgebend. Bei schweren Blutungen bleibt sie allerdings niemals ganz aus, sie kann aber auch hier gering sein. Ich verweise diesbezüglich nochmals auf die in der einleitenden Besprechung hervorgehobene und experimentell nachgewiesene Tatsache, daß die Markveränderungen nach Blutverlusten außerordentlich verschiedengradig und verschiedenartig sind und daß hier offenkundig leicht ein Versagen der Markreaktion zustande kommt. Ist die Reaktion dagegen eine lebhafte, und das dürfte vor allem im Anschlusse an Blutungen, die sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes mehrmals in beträchtlicher Stärke wiederholen, der Fall sein, dann kommt es auch zu einer starken leukozytären Reaktion und wir erhalten ein sehr polymorphes Leukozytenbild im Blute, in dem allerdings immer die poly-

morphkernigen Neutrophilen die führende Rolle spielen. Aber es finden sich dann in größerer Zahl auch unreife bucht- und gelapptkernige Neutrophile, ebenso neutrophile Myelozyten verschiedenster Reife, sowohl ganz kleine Formen mit bereits deutlich gröber strukturiertem Kern und überwiegend oxyphiler Granulation, mit ganz schmalem oder mit breiterem Protoplasmasaume, als auch sehr große Formen ganz früher Generationen, mit schmalem oder breiten Protoplasma, mit wenigstens teilweise überwiegend basophiler oder azurfarbiger Körnung, mit basophilem Protoplasma und einem kernkörperchenhaltigen feingenetzten Kerne. Dann sind auch hie und da einzelne unreife lymphoide Zellformen, offenbar Myeloblasten zu finden; selbst einzelne eosinophile Myelozyten können, obgleich die Eosinophilen im allgemeinen spärlich vertreten sind, ebenso wie einkernige Mastzellen gelegentlich zur Beobachtung gelangen. Die Mastzellen überhaupt sind im Anfange in normaler Zahl vertreten, während der Rückbildung der Anaemie sehr gewöhnlich aber vermehrt, so daß Zahlen zwischen 1 und 2% häufig beobachtet werden. Die Lymphozyten sind während der ganzen Verlaufszeit morphologisch unverändert, während der Periode der leukozytären Markreaktion sehr gewöhnlich nicht nur prozentisch, sondern auch absolut merklich, mitunter sogar stark vermindert, höchstens in beider Hinsicht normal vertreten; später werden sie wieder zahlreicher und sowohl prozentische als absolute Werte können die oberen Grenzen der Norm erreichen.

Zwei Beispiele mögen Ihnen das vielgestaltige Bild einer starken leukozytären Markreaktion vor Augen führen.

I. Fall. Heinrich K., ein 26jähriger Schuhmacher, der wegen Leberzirrhose auf der Klinik Neusser in Beobachtung stand, bekam am 22-3-1903 und in den folgenden Tagen außerordentlich schwere Anfälle von Haematemesis infolge Blutung aus erweiterten Oesophagusvenen. Die Masse des großenteils aus Blut bestehenden Erbrochenen während der 3 Tage bis zum 25. 3. betrug nach den Aufschreibungen der Krankheitsgeschichte beinahe 3 Liter. — Die Milz, welche vor der Blutung (Untersuchung am 13-3-1903) gleich links vom Xyphoidens unter dem linken Rippenbogen hervorgetreten war und oberhalb des Nabels die Mittellinie um 3 Querfinger überschritten hatte, während der Pol 2 Querfinger unter der Nabelhöhe stand, hatte sich während der Blutungen enorm verkleinert, so daß sie am 25-3. den Rippenbogen nur mehr um 2 Querfinger überragte und am 28. 3. nach weiteren Blutverlusten nur mehr bei rechter Schräglage gerade unter dem Rippenbogen tastbar war. Der riesige ursprüngliche Milztumor war also zweifellos der Hauptsache nach durch eine ganz unglaubliche Ansammlung von Blut in ihren Gefäßräumen erzeugt worden. Der Kranke starb am 7-5-1903 und die Obduktion ergab . . . . .

außer einer etwas eigenartigen Zirrhose eine wandständige Thrombose mehrerer intrahepataler Pfortaderäste.

Vor der Blutung hatte der Kranke nach einer Ende Februar 1903 vorgenommenen Untersuchung über 5 Millionen Erythrozyten und 5000 Leukozyten im Blute. Nach dreitägiger Blutung lieferte die Blutuntersuchung am 25-3. nachmittags 5 Uhr folgendes Ergebnis:

R. = 1.372.000, Hb.(Fl.) = 18% (?), FJ. = 2/3 (?); W. = 29.400, darunter: (im Trockenpräparate 1000 Zellen durchgezählt): Pol. Neutr. = 79.2%, Neutr. Myel. = 1.7%, Gelapptkernige (Gel.) Neutr. = 2.1%, Pol. neutr. Riesen = 0.30%; Eos. = 0.8% (außerhalb des durchgezählten Gebietes ein typischer, sehr großer eosinophiler Myel.); Mz. = 0.7%, Gr. E. = 7.0%, Ly. = 8.2%. Erbl. = ca 60—70 im mm³.

Ein Ausschnitt aus einem Trockenpräparate dieses Falles ist unter den Tafeln zu finden. Er zeigt, daß die Mehrzahl der Erythrozyten normalen Farbstoffgehalt aufweist, daß recht zahlreiche gequollene und schwach polychromatische Erythrozyten, aber auch zahlreiche, zum Teile deutlich haemoglobinarme Mikrozyten und mehrfach auch Poikilozyten vorhanden sind. Die Blutplättchen sind vermehrt.

II. Fall. Am 19-IX-1903 wurde gegen Mittag auf die Klinik Neusser eine meines Erinnerns kräftig gebaute junge Frau gebracht mit dem Bilde der allerschwersten Anaemie, ganz wachsfahl im Gesichte und am ganzen Körper. Es wurde angegeben, daß die Frau seit etwa einer Woche auswärts wegen relativ geringer Genitalblutungen, die auf einen im Gange befindlichen Abortus zurückgeführt wurden, in Behandlung stehe.

Es war auf den ersten Blick klar, daß die nach den gemachten Angaben nicht gerade starke Blutung nach außen nicht die Ursache der vorliegenden höchstgradigen Anaemie sein konnte. Ich untersuchte flüchtig das Abdomen und fand eine deutliche, verschiebliche Flankendämpfumg. Es lag sonach nahe anzunehmen, daß eine Blutung in die freie Bauchhöhle erfolgt sei, und mit Rücksicht auf die gleichzeitige Genitalblutung und die vom auswärtigen Arzte gemachte Annahme eines Abortus diagnostizierte ich eine geplatzte Extrauteringravidität. Ich machte sofort eine Probepunktion des Ascites, und diese ergab reines Blut. Kaum eine halbe Stunde nach ihrer Aufnahme ins Krankenhaus lag die Patientin schon auf dem Operationstische der zweiten geburtshilflichen Klinik. Es wurden 3 Liter reines Blut frei im Bauchraume gefunden und der geplatzte Eisack wurde exstirpiert. Trotz Kochsalzinfusionen und aller möglichen sonstigen Maßnahmen starb aber die Patientin am Abend desselben Tages; sie war zu spät zu uns gekommen. — Die vor der Übertragung auf die Frauenklinik im Fluge gemachte Blutuntersuchung hatte folgendes Ergebnis:

R. = 951.000, Hb. nicht bestimmt; W. = 46.300, darunter sind (1000 Zellen im Trockenpräparate durchgezählt): Pol. Neutr. = 84.4%, Neutr. Myel. = 1.3%, Gel. Neutr. = 2.5%, Pol. neutr. Riesen. = 0.2%; Eos. = 0.1%, Mz. = 0.%, Myelbl. = 0.2%, Plz. = 0.2%, Gr. E. = 7.0%, Ly. = 4.1%. Erbl. rund 370 im mm³.

Im Trockenpräparate erwiesen sich gewiß die Hälfte aller Erythrozyten als gequollen, haemoglobinarm und leicht polychromatisch, wie oben beschrieben, während sonst die Erythrozyten fast normal haemoglobinreich sind, Neigung zu Verkleinerung und geringe Poikilozytose aufweisen.

Bei allen bisher beschriebenen Fällen handelt es sich um gewissermaßen unkomplizierte Blutungsanaemien, weil außer der Blutung keine Schädigung auf die Blutbildungs-

organe und das Blutbild einwirkt. Die bisher angeführten Reaktionsbilder sind also rein. Ich glaube, daß sie hinreichen, Ihnen ein Bild von der Eigenart der zu erwartenden Befunde und bis zu einem gewissen Grade auch eine Aufklärung über den Verlauf der akuten Blutungsanaemie zu liefern. Allerdings sind alle diese Untersuchungen bei den in Heilung übergehenden Fällen nicht bis zur Erreichung eines wirklich normalen Blutbildes weitergeführt, teils aus dem einfachen Grunde, weil man die Kranken nicht so lange in Beobachtung behält, teils auch deshalb, weil die gleichförmigen Spätbilder alles Interesse verlieren. Ich kann Ihnen nur sagen, daß die schließlich vollkommene Rückbildung der nach Ablauf des akuten Stadiums bestehenden uncharakteristischen Chloranaemie in ganz der gleichen Weise erfolgt wie etwa bei einer Chlorose, daß also zuerst die normale Erythrozytenzahl bei Niedrigbleiben des Färbeindex erreicht wird und daß dann erst ganz allmählich auch Haemoglobinwert und Haemoglobingehalt zur normalen Höhe emporsteigen. Das pflegt nach schweren Blutverlusten eine ganze Reihe von Monaten zu dauern. — Ein sehr kräftiger 44jähriger Kranker z. B., den ich als Konsiliarius privat beobachtete und der schon früher und zuletzt Ende November 1909 schwere Magenblutungen infolge Magengeschwüres durchzumachen hatte, zeigte am 19. V. 1910, also 5½ Monate nach Schluß der letzten Magenblutung noch immer erst 50% Haemoglobin bei gewöhnlichem Chloranaemiebild. Unter Behandlung mit Eisenpillen stieg der Haemoglobingehalt bis zum 21. VII. auf 65% und erst am 2. XI. 1910 konnte ich 98—100% Haemoglobin (Sahli corr.) und morphologisch normales Blutbild feststellen, also erst volle 11 Monate nach der Blutung, obwohl sich der Patient in der Zwischenzeit bis auf zeitweilige Superaziditätsbeschwerden vollkommen wohl gefühlt, außerordentlich zugenommen hatte und schließlich blühend aussah. Seither ist er allerdings an einem jeder internen Behandlung trotzenden Rezidiv der Blutung, da er sich beharrlich weigerte, den dringend angeratenen operativen Eingriff machen zu lassen, durch Verblutung gestorben.

Eine derart lange Dauer der Rückbildungsperiode ist aber bei normal reaktionsfähigen Menschen nur dann zu erwarten, wenn mehrmals starke Blutungen in Zwischenräumen erfolgten, in welchen eine vorherige Wiederherstellung des normalen Blutbildes unmöglich war.

Ganz unberechenbare Veränderungen erleiden naturgemäß die Bilder einer akuten Blutungsanaemie, wenn der Blutverlust nicht ein vorher blutgesundes Individuum trifft, oder wenn zugleich andere Schädlichkeiten, etwa infektiöse oder neoplasmatische einwirken. Da läßt sich dann keine Regel aufstellen, jeder Fall ist nach den vorliegenden Umständen einzeln zu beurteilen. War z. B. vorher schon eine Chloranaemie, etwa infolge von Chlorose oder Karzinom vorhanden, so kann selbstverständlich auch unmittelbar im Anschlusse an eine schwere Blutung kein hoher Färbeindex mehr zur Beobachtung gelangen und das morphologische Blutbild wird dementsprechend ein anderes, mindercharakteristisches oder uncharakteristisches sein. War eine Leukaemie oder eine starke Leukozytose vorhanden, so wird das ursprüngliche Leukozytenbild keine augenfällige Veränderung erfahren oder jedenfalls nicht den Charakter der reinen posthaemorrhagischen Leukozytose tragen. Es können da Bilder zustande kommen, welche auf den ersten Blick verwirrend zu wirken vermögen. Ich bewahre mir z. B. ein Präparatenpaar von einem im Jahre 1906 auf meiner Abteilung zur Aufnahme gekommenen und tödlich verlaufenen Falle auf, bei welchem ein septisch infizierter Abortus zu schwersten Genitalblutungen geführt hatte, so daß das kräftige, wohlgenährte junge Geschöpf bereits ganz wachsbleich zur Aufnahme kam. Es war eine stürmisch verlaufende Septikaemie ohne nachweisbare Herderkrankung. Im Blute war eine schwerste akute Blutungsanaemie mit einer großen Anzahl von charakteristisch gequollenen polychromatischen, wie angenagt aussehenden Erythrozyten und mäßig zahlreichen Normoblasten vereinigt mit einer außergewöhnlich hochgradigen Leukozytose, welche alle typischen Charaktere einer schweren Infektionsleukozytose aufwies. Die Leukozytenzahl betrug, wenn ich mich recht erinnere, um 70.000, die Erythrozytenzahl war hochgradig herabgesetzt, das gegenseitige Verhältnis also stark zu Gunsten der Leukozyten verschoben. Infolge der enormen Verminderung der Erythrozyten treten natürlich in den Trockenpräparaten die Leukozyten außerordentlich auffällig hervor, und da weiterhin in beinahe jedem Gesichtsfelde etwas dicker gestrichener Stellen ein neutrophiler Myelozyt und eine Anzahl vergrößerter, buchtkerniger neutrophiler Zellen mit blässer gefärbtem, plumperem Kerne sichtbar ist, so ist es mir wiederholt vorgekommen, daß

das Präparat von weniger erfahrenen Beobachtern als myeloide Leukaemie diagnostiziert wurde. Allerdings ist ein solcher Irrtum bei genauer Prüfung, welche das vollständige Fehlen eosinophiler Zellen, die außerordentliche Spärlichkeit von Mastzellen, die verhältnismäßig doch zu geringe Zahl von Myelozyten und endlich die infektiös-degenerative Natur der vielen vergrößerten und anscheinend plumpkernigen neutrophilen Elemente aufdeckt, leicht wieder zu beheben; aber die Möglichkeit eines solchen Irrtums illustriert schon an sich die Eigenartigkeit des Bildes.

In einem anderen Sinne eigenartige Möglichkeiten eröffnet die Vereinigung einer Typhusinfektion mit schwerer Blutung, die ja aus verschiedenen Ursachen in seinem Verlaufe auftreten kann. Ich will anstatt allgemeiner Erörterungen lieber ein interessantes Beispiel anführen, indem ich auf den schon früher einmal angeführten Fall zurückkomme, von dem auch in den Tafeln eine ganze Reihe von Zellbildern wiedergegeben sind.

Eine 33 jährige, sehr wohlgenährte und kräftig gebaute Frau kam am 13-1-1906 auf meine Abteilung in schwer anaemischem Zustande wegen äußerst heftigen Nasenblutens zur Aufnahme. Aus den Angaben ihrer sie begleitenden Verwandten ist zu entnehmen, daß die Frau im 4. Monate gravid sei und daß sie seit mehreren Wochen an heftigen Hals- und Kopfschmerzen und Schmerzen in der Magengegend leide. Am 9-I-1906 begann ein zunächst geringes Nasenbluten; am 12.I. trat eine sehr starke Nasenblutung auf, so daß ein herbeigerufener Arzt eine Tamponade machen mußte; dieser Arzt stellte auch Fieber von etwa 38° fest. Am nächsten Morgen entfernte die Patientin selbst den Tampon aus der Nase; sofort begann die Blutung von neuem in außerordentlicher Stärke, und deshalb wurde die Kranke spät abends ins Spital gebracht. Auf Tamponade von rückwärts her stand die Blutung sofort. Patientin war hochgradig blaß, fieberte hoch und war benommen. Am nächsten Morgen ergab die Untersuchung das klinische Bild eines Abdominaltyphus, der also offenbar die Nasenblutung herbeigeführt hatte (geringe Blutungen aus dem gleichen Nasenloche waren schon früher wiederholt erfolgt). Es fanden sich auch basale Atelektasen in beiden Lungen mit Dämpfung, aber ohne Bronchialatmen.

Die Blutuntersuchung ergab am 15-I-1906: Erythrozyten = 1,904.000, Haemoglobin nach Fleischl = 30%; Färbeindex = 0.8; Leukozyten = 2900. Also trotz schwerer Blutungsanaemie zunächst noch die typische Typhusleukopenie. Auch am 22-I-1906 wies die Kranke noch eine Leukozytenzahl von 3350 auf, obwohl inzwischen die Dämpfung in beiden Unterlappen stärker geworden und beiderseits hohes Bronchialatmen und konsonierendes Rasseln als sichere Zeichen einer beiderseitigen pneumonischen Infiltration aufgetreten waren. In den nächsten Tagen nahm diese noch zu, das Sputum wurde eitrig und zeitweilig blutig gestreift, enthielt in großer Menge Diplo- und Streptokokken. Am 1-II. abends tritt nun plötzlich eine sehr schwere Blutung aus dem Genitale auf, welche bis zum Mittag des 2-II. fortdauert. Dann wird ein viermonatlicher Fötus geboren, die Plazenta sofort manuell entfernt.

Darauf steht die Blutung, Temperatursturz auf 35.1°. Die Leukozytenzählung ergibt jetzt W. = 11.200; die weitere Untersuchung am 5-II: Erythrozyten = 1,579.000, Haemoglobin = 29%, Färbeindex = 0.92. — Eine Differentialzählung der Trockenpräparate vom 2-II. (1000 Leukozyten durchgezählt) liefert das folgende vielgestaltige Bild : Pol. Neutr. = 76.4%, Pol. neutr. Riesen = 0.1%, Gel. Neutr. = 3.8%, Neutr. Myel. = 1.7% ; Eos. = 0%, Mz. = 0.1% ; Myelbl. = 0.2%, Plz. = 1.8%, Gr. E. = 5.0% und Ly. = 10.9%.

Auf 1000 Leukozyten sind 27 Normoblasten und 3 vergrößerte Typen (Mesoblasten), im ganzen also rund 330—340 Erythroblasten im mm³ vorhanden. An den Neutrophilen und großen Einkernigen zeigen sich vielfach infektiöse Degenerationsvorgänge, mangelhafte Granulierung, Einlagerung von Fettröpfchen und so weiter; in den Erythroblasten häufig Kleeblatt- und Rosettenfiguren der Kerne.

Erst die zweite schwere Blutung war also imstande gewesen, die typhöse Leukopenie zu überwinden, und jetzt zeigt sich trotz der noch immer relativ geringen Leukozytenzahl auch ein Bild intensiver Knochenmarksreizung, wie es sonst nur bei viel stärkerer Leukozytose zur Beobachtung gelangt. — Über das weitere Schicksal der Patientin möchte ich noch andeutungsweise berichten, daß sie Mitte Februar 1906 im oberen Teile des pneumonisch infiltrierten rechten Unterlappens einen Gangrän- und Abszeßherd bekam. Im Sputum waren jetzt neben Diplokokken reichlich Typhusbazillen nachweisbar. Trotzdem erholte sich die Kranke sichtlich, und Mitte März hatte sich ihre Erythrozytenzahl auf 2,704.000, der Haemoglobingehalt auf 40% (Sahli) gehoben, während die Leukozytenzahl, die inzwischen einmal bis auf 12.400 gestiegen war, jetzt 10.700 betrug. Nun konnte, da inzwischen die übrigen Typhuserscheinungen geschwunden waren, die Patientin ihres Lungenabszesses wegen der operativen Behandlung zugeführt werden, die Gangrän- und Abszeßhöhle wurde eröffnet und tamponiert und nach einer Reihe von weiteren Monaten, während welcher mehrmals Eiterretentionen wieder operativ beseitigt worden waren, verließ die Kranke vollkommen geheilt und noch wesentlich wohlgenährter wie bei der Aufnahme wieder das Spital.

Damit glaube ich die morphologischen Eigenheiten des Blutbildes bei der akuten Blutungsanaemie in ihren verschiedenen Verlaufsstadien genügend ausführlich geschildert zu haben, und da gerade bei dieser Anaemieform eingehende Untersuchungen über die physikalischen und chemischen Veränderungen des Gesamtblutes oder seiner einzelnen Bestandteile so gut wie gar nicht vorliegen, kann ich die haematologische Besprechung überhaupt als abgeschlossen betrachten.

Es bleiben mir nun noch einige rein klinische Gesichtspunkte zu erörtern.

3. Diagnose, Prognose und Behandlung.

Zunächst wird es sich empfehlen, einige Worte über die diagnostische Bedeutung des Blutbildes der akuten Blutungsanaemie zu sprechen. Das kommt

ja natürlich überhaupt nur dann in Betracht, wenn man von einer erfolgten Blutung nichts weiß oder ihrer doch nicht sicher ist, wenn sie also latent, etwa nach innen erfolgte, oder wenn man es mit schwer benommenen oder bewußtlosen Patienten zu tun hat. Eine Diagnose kann man unter solchen Umständen aus dem Blutbilde allerdings nur dann stellen, wenn das meines Urteils in hohem Maße charakteristische Bild des akuten Stadiums der Blutveränderung vorhanden ist. Dann aber wird für einen halbwegs erfahrenen und geübten Untersucher ein Irrtum kaum möglich sein, und mitunter kann man da wirklich durch eine sichere Beurteilung des Blutbildes schwerwiegende Entscheidungen herbeiführen. Sie werden zwar heute durch die zahlreichen Beispiele von Krankheitsfällen schon ermüdet sein, ich kann aber trotzdem nicht umhin, Sie auch da wieder mit zwei Geschichtchen als Belegen für meine Behauptung zu behelligen.

Am 22-I-1909 wurde ich als Konsiliarius zu einer etwa 30 jährigen Frau gerufen, welche angeblich „immer blutarm" gewesen war und im Dezember 1908 zur gewöhnlichen Zeit der Menstruation eine durch ca 3 Wochen mit kurzen Unterbrechungen andauernde, nicht gerade heftige Blutung bekommen hatte. Früher war die Regel immer in Ordnung gewesen. Vor 4 Tagen hatte nun die Frau den behandelnden Kollegen in seiner Ordination aufgesucht, und während er sie per vaginam untersuchte wurde die Patientin plötzlich ohnmächtig, bekam Erbrechen und kalten Schweiß und mußte 3 Stunden unter Behandlung mit Kampferinjektionen bei dem Arzte liegen bleiben, ehe sie im Krankenwagen wieder in ihre Wohnung gebracht werden konnte. Sie war dann noch 2 Tage außerordentlich schwach und schwindlig bei jeder Bewegung, erst heute (22-I.) ist sie lebhafter und kann sich selbst aufsetzen. Klinisch bis auf ein geringfügig anaemisches Aussehen vollkommen negativer Befund. Von seiten des Kollegen wurde nun die Frage gestellt, ob es sich um eine präexistente chronische oder aber um eine akute Anaemie handle, weil der Verdacht auf eine während der Untersuchung geplatzte Extrauteringravidität vorliege. Die Untersuchung des Blutes ergab folgenden Befund:

R. = 3,652.000, Hb. (Sahli corr.) = 72%, FJ. = fast 1.0; W. = 11.000, von diesen sind: Pol. Neutr. = 64.20%, Eos. = 1.01%, Gr. E. = 6.27% und Ly. = 26.52%.

Außerhalb der Zählkammer einzelne Mastzellen und Plasmazellen. Morphologisch ist das Blutbild bis auf geringgradige Vermehrung der Blutplättchen und hie und da eine kaum merklich kleinere oder etwas entrundete Erythrozytenform ein völlig normales.

Nach diesem Befunde ließ sich sowohl eine perniziöse oder verwandte Anaemieform als irgendeine präexistente Chloranaemie, überhaupt jede Art chronischer Anaemie mit voller Sicherheit ausschließen; es konnte sich nur um eine ganz akute Blutungsanaemie handeln. Im Zusammenhalte mit der Anamnese mußte also die Diagnose einer geplatzten Extrauteringravidität als vollkommen gesichert hingestellt werden. Diese Annahme erwies sich denn auch sehr bald als richtig: Man entschloß sich nicht gleich zur Operation, nach wenigen Tagen schon folgte aber

ein neuer Kollaps, und jetzt mußte sofort eingegriffen werden ; es wurde ein Tubarabort in einen durch Anlötung von Darmschlingen gebildeten umschriebenen Raum gefunden und dieser ausgeräumt, worauf die Patientin genas.

Ein zweiter Fall gestaltete sich viel kritischer. — Am 27-IX-1909 wurde ich von einem Kollegen in eine ziemlich entfernte Marktgemeinde Niederösterreichs zu der 28jährigen Frau des dortigen Bezirksrichters gerufen. Die Frau war ebenfalls angeblich „immer blaß" und „etwas blutarm" gewesen, sonst aber wohlgenährt und niemals krank, und speziell in letzter Zeit hatte sie gut ausgesehen. Sie hatte 2 Kinder, die Periode war stets regelmäßig, nur zwischen der letzten und vorletzten Regel hatte mitten darin eine ganz geringfügige Blutung stattgefunden ; die letzte Regel endigte vor 3—4 Tagen ; sie war ganz normal. Seit etwa 14 Tagen hatte die Frau öfters leichte, nicht lokalisierbare krampfartige Schmerzen im Abdomen gefühlt, welche sie aber nicht beachtete ; sie war sonst wohlauf, hatte Gäste bei sich und verabschiedete sich von diesen gestern, den 26-IX-1909, 11 Uhr mittags in bestem Wohlbefinden. Um 3/4 12 Uhr bekam sie dann ganz urplötzlich einen außerordentlich heftigen krampfartigen Schmerz im Mittelbauch, nicht näher lokalisierbar. schließlich aber sich nach unten ziehend und so heftig wie Wehen. Rapider Verfall. Nach 1/4 Stunde fand sie der Arzt hochgradig blaß, wie wenn sie stark geblutet hätte ; eine Blutung aber war nirgends nachzuweisen. Der Zustand blieb dann stationär, es traten nur öfters wieder Krämpfe im Bauch und Schwächezustände ein. die mit Morphium und Kampferinjektionen bekämpft wurden. Der behandelnde Arzt war geneigt, die Blässe auf reflektorische Gefäßkontraktion infolge irgend eines abdominalen Krampfzustandes zurückzuführen, während ein zweiter Arzt, der am Abend gerufen wurde, für eine innere Blutung plaidierte. Ich sah die Kranke 32 Stunden nach der ersten Krampfattacke und fand eine ganz hochgradige Blässe der Haut und aller sichtbaren Schleimhäute, so daß von vorneherein eine schwerste akute Anaemie angenommen werden mußte. Organbefund völlig negativ, bis auf eine zweifelhafte Andeutung einer Flankendämpfung im Abdomen ; auch bei der Untersuchung von der Scheide aus keine Resistenz und überhaupt nichts Abnormes zu finden. Magendarmtrakt ohne jede Veränderung, und es fehlt jeder Anhaltspunkt für die Annahme einer in ihn erfolgten Blutung. — Die Blutuntersuchung ergab ein ganz dünnes, wässeriges Blut, dessen Farbstoffgehalt ich nicht höher als auf 25 bis allerhöchstens 30% schätzen konnte. Erythrozyten und Haemoglobin konnten, weil ich nicht die nötigen Apparate mitgenommen hatte, nicht bestimmt werden, die Leukozytenzahl betrug 14.700. darunter 12.65% Lymphozyten = 1870 im mm³ und 7.68% große Einkernige, einzelne Myelozyten, Plasmazellen und polymorphkernige Riesen. Im Trockenpräparate erwies sich das morphologische Blutbild genau so wenig verändert wie beim letzten Falle, nur war offenkundig die Verminderung der Erythrozyten eine viel bedeutendere ; keine Kernhaltigen. Der Färbeindex war sicher ziemlich genau 1.0.

Da also der Gegensatz eines ganz dünnen und blassen, wässerigen Blutes und eines morphologisch geradezu völlig normalen Erythrozytenbildes eine schwere akute Anaemie als absolut sichergestellt erscheinen ließ, mußte eine innere schwere Blutung angenommen werden, und mangels der Möglichkeit einer solchen Blutung anderswoher berechtigten mich die anamnestischen Angaben der Patientin zu der Diagnose einer in die freie Bauchhöhle geplatzten Exrauteringravidität. Noch nachts verständigte ich bei der Heimkehr einen Gynaekologen, daß er sofort morgens operationsbereit zu der Patientin fahre, da jeder Transportversuch und jede Verzögerung bei der offenkundig noch weiter dauernden Blutung den sicheren Tod der Patientin

bedeutet hätte. So wurde denn tatsächlich am nächsten Morgen in der Wohnung der Kranken die Laparotomie gemacht, eine große Masse frischen Blutes aus der freien Bauchhöhle entfernt und der geplatzte Sack einer Tubargravidität entfernt. Auch diese Patientin kam trotz der so ungünstigen äußeren Verhältnisse mit dem Leben davon. Die geringste Verzögerung hätte aber auch nach Aussage des Gynaekologen unfehlbar zum Tode führen müssen.

Ich glaube, meine Herren, daß diese zwei Beispiele Ihnen mehr sagen als lange Erörterungen. Es unterliegt ja keinem Zweifel, daß man auch ohne Blutbefund zu der richtigen Annahme gelangen konnte und gelangt wäre, aber es hätte die Raschheit und Sicherheit der Entscheidung gefehlt. Und im letztangeführten Falle wäre dadurch ein blühendes Menschenleben verloren gegangen. Denn man entschließt sich nicht so leicht dazu, eine Frau unter den schwierigsten Verhältnissen auf dem Tische ihres Speisezimmers zu laparotomieren, wenn man nicht die unabweisliche Überzeugung hat, daß nur das rascheste Eingreifen zu helfen vermag.

*

Und nun noch einige Worte über die Prognose und die Behandlung der akuten Blutungsanaemie.

Über die P r o g n o s e einer Blutung läßt sich eigentlich nur reden, wenn es gelungen ist, die Blutung zum Stehen zu bringen. Solange man das nicht in der Hand hat, wie z. B. bei inneren Blutungen besonders des Magen-Darmtraktes (Varixblutungen des Oesophagus, Magen- und Duodenal- oder überhaupt Darmgeschwüre), ist die Prognosenstellung ein Ausfluß statistischer fremder und eigener Erfahrungen. Darüber läßt sich also nicht gut allgemein sprechen, umso weniger, als die Zahlenwerte des Blutes nur in den seltensten Fällen unmittelbare prognostische Anhaltspunkte bieten. Denn das Leben hängt nicht so sehr von der Erythrozytenzahl ab als von der Möglichkeit, die Gefäßinhaltsmasse soweit zu ergänzen, daß der Kreislauf aufrecht erhalten werden kann. Gelingt das wegen der Raschheit des Blutverlustes oder wegen des Mangels an verfügbaren Körpersäften oder aus beiden Gründen nicht, dann erfolgt eben der Tod trotz oder, wenn Sie wollen, wegen der hochgebliebenen Erythrozyten- und Haemoglobinwerte, bezogen auf die Raumeinheit. Blieb dem Organismus bei einer sich länger hinziehenden Blutung Zeit dazu, die Gefäßinhaltsmenge annähernd auf das Normalmaß zu ergänzen, so wird er sich auch nach sehr schweren Blutverlusten und bei

minimalen Erythrozyten- und Haemoglobinwerten in der Raumeinheit zu erhalten vermögen. Immerhin werden dann Werte unter einer Million und unter 20% zu einer zweifelhaften Prognose berechtigen, wenn nicht direkt zwingen. Bestehen bei einem derartigen Befunde Anhaltspunkte dafür, daß die Blutung im Inneren noch fortdauern dürfte, so erscheint mir ein sofortiger chirurgischer Eingriff als eine indicatio vitalis, nicht nur bei Extrauteringravidität, sondern insbesondere auch bei Blutungen in den Magen-Darmtrakt. Im einzelnen werden die besonderen Umstände des Falles den Ausschlag geben. — Besonders aber muß ich noch darauf hinweisen, daß ein höheres Alter in sehr vielen Fällen die Prognose auch der akuten Blutungsanaemie verschlechtert. Man kann das nicht als allgemeingültigen Satz hinstellen, da es ja in den fünfziger und sechziger Jahren noch ungemein lebhafte und ausdauernde Knochenmarksreaktionen nach Blutungen und nach anderen schädigenden Einflüssen gibt; im allgemeinen aber muß eine selbst an sich nicht schwere Blutung bei einem gegen die Sechzig zu schreitenden Menschen wegen des doch recht leicht eintretenden Versagens der Knochenmarksreaktion ganz besonders vorsichtig beurteilt werden.

Auch über die Behandlung der akuten Blutungsanaemie will ich mich nur in gedrängtester Kürze aussprechen. Sie hat der Reihe nach mehrere Indikationen zu erfüllen. Die erste ihrer Aufgaben wird natürlich die vollkommene und endgültige Blutstillung sein — wenn sie möglich ist. Sehr gewöhnlich wird dann der Chirurg in Tätigkeit zu treten haben. Im anderen Falle werden es alle jene Maßnahmen sein, welche imstande sind, hemmend auf die Blutung einzuwirken, bestehen sie nun in der absoluten Ruhelage, in lokaler Anwendung von Kälte, von Kompression und dergleichen oder in medikamentösen Behandlungsversuchen. Darauf näher einzugehen würde mich zu weit führen. Ich möchte nur auf zwei Dinge hinweisen: erstens auf den großen Wert der Morphiumdarreichung bei inneren Blutungen, welche durch Ruhigstellung in den meisten Fällen, von Uterusblutungen abgesehen, mehr erreicht als alle die sogenannten Styptika und sonach zum mindesten mit dem Gebrauche dieser zweckentsprechend zu verbinden ist; und zweitens darauf, daß es im allgemeinen ein großer Fehler wäre, Kochsalzinfusionen irgendwohin vor Stillstand oder künstlicher Stillung der Blutung vorzunehmen, wenn sie

nicht zur Beseitigung einer augenblicklichen schweren Lebensgefahr infolge Oligaemie als unerläßlich erscheinen. Die Kochsalzinfusionen können ja nur den Zweck verfolgen, die Oligaemie zu verringern und zu beheben, sollen aber doch nicht dazu dienen, die letzten Erythrozytenvorräte der Gefäße in die noch offene Blutungsstelle hineinzuschwemmen und so den Organismus möglichst gründlich von seinem Blute befreien zu helfen. So lebensrettend sie also nach erfolgter Blutstillung sein können, so ungünstig können sie andererseits bei Fortdauer der Blutung wirken, und diese Überlegung wird immer für ihre therapeutische Anwendung mitbestimmend sein müssen.

Ist die Blutung gestillt und ist es gelungen, die Gefäßinhaltsmasse in annähernd dem ursprünglichen Ausmaße wiederherzustellen, so ist ja im allgemeinen die akute Gefahr einer schweren Blutung vorüber, wenigstens dann, wenn es dem Organismus im Verlaufe des nächsten Tages gelungen ist, sich ohne schwere Funktionsstörungen der lebenerhaltenden Organsysteme den geänderten Verhältnissen anzupassen. Während dieser Anpassungszeit allerdings kann noch immer ein tödlicher Ausgang erfolgen.

An den Arzt tritt nach Überwindung der akuten Gefahr neben der Behandlung des der Blutung zugrunde liegenden Leidens nun noch die Frage heran, ob er imstande ist, die Regeneration des Blutes seitens des Markgewebes durch therapeutische Maßnahmen zu fördern und zu beschleunigen. Ohne daß ich mich jetzt diesbezüglich auf theoretische Erörterungen einlassen möchte, glaube ich doch folgendes sagen zu können: Handelt es sich um ein sonst gesundes, jugendliches, kräftiges Individuum, so ist im allgemeinen selbst bei sehr schweren, erschöpfenden Blutungen auch ohne medikamentöse Beihilfe eine relativ rasche Heilung der Anaemie zu erwarten. Bei alten oder anderweitig geschwächten und minderwertig reagierenden Personen liegt dagegen selbst bei einer nur einmaligen und nicht besonders schweren Blutung die Gefahr eines Versagens der Markfunktion vor, welches Versagen wieder entweder nur der Ausdruck einer vorübergehenden Erschöpfung, oder aber dauernd sein kann. — Ist eine Schwäche der Markfunktion aus dem Blutbilde oder dem klinischen Verlaufe zu erschließen, so ist jedenfalls der Versuch einer kombinierten Arsen-Eisenbehandlung zu machen und er stellt zugleich so ziemlich das einzige dar, was wir neben möglichst

reichlicher Ernährung reellerweise zu tun vermögen. Ich spare mir die Einzelvorschläge für solche Behandlung für spätere Kapitel auf, wo ich sowohl bei Besprechung der Chlorose als bei Besprechung der perniziösen Anaemie auf diese Frage ausführlich zu sprechen kommen muß. Ist die Markreaktion eine gute, so ist jedenfalls eine Arsenanwendung unnütz ; dagegen kann eine Eisendarreichung, insoferne sie nur den Magen nicht belästigt und weder hiedurch noch in anderer Weise das Wohlbefinden des Kranken stört, immerhin von beträchtlichem Nutzen sein : denn es scheint, daß sie ein rascheres Tempo der Haemoglobinbildung ermöglicht und damit eine bessere Farbstoffversorgung der neu zur Ausschwemmung gelangenden Erythrozyten und durch diese eine raschere Hebung des Färbeindex und des absoluten Haemoglobingehaltes im kreisenden Blute herbeizuführen vermag. Solche symptomatisch günstige Wirkung dürfte selbst in jenen Fällen zustande kommen, wo das Grundleiden, wie bei einem inoperablen blutenden Karzinom, einer Beeinflussung überhaupt nicht zugänglich ist : und gerade in solchen Fällen kann durch Besserung der von der Anaemie ausgehenden Beschwerden eine gewisse Hebung des Allgemeinbefindens erzielt und dem Patienten ein Hoffnungsschimmer vorgetäuscht werden — ein Ziel, das vom rein menschlichen Standpunkte aus gewiß anzustreben ist, wenn schon eine weitergehende Hilfe nicht in unserer Macht steht. Es ist selbstverständlich, daß auch die übrigen Grundsätze der Anaemiebehandlung, insbesondere die Pflege körperlicher Ruhe, auf welche ich gleichfalls in den späteren Kapiteln noch mehr als mir angenehm sein wird zu sprechen kommen muß. hier ebenso einzuhalten sind wie bei jeder anderen dem Grade nach gleichwertigen Anaemie.

28. Vorlesung.

(Die chronische Blutungsanaemie und ihre Beziehungen zu den symptomatischen Anaemien.)

Die chronische Blutungsanaemie.

Begriffsabgrenzung.

Die Abgrenzung zwischen akuter und chronischer Blutungsanaemie muß, wie es in der Natur der Sache liegt, immer etwas Willkürliches an sich haben: denn jede chronische Blutungsanaemie muß aus einer akuten hervorgehen oder durch eine Wiederholung und Aneinanderreihung akuter Blutverluste und sonach auch akuter Blutungsanaemien entstehen. Die Gründe, aus welchen ich eine Trennung überhaupt vornehme, sind rein didaktische und praktische. Einmal wollte ich durch die Isolierung das eigenartige Bild der akuten Blutungsanaemie plastischer herausarbeiten als es in allen bisherigen Abhandlungen über dieses Gebiet geschehen ist, und zweitens ist doch sowohl der haematologische Befund als die praktische Bedeutung der chronischen Blutungsanaemie zumeist merklich anders als bei der akuten Anaemie auch in den Spätstadien der Rückbildung.

Unter der Bezeichnung der chronischen Blutungsanaemie fasse ich also alle jene anaemischen Zustände zusammen, welche entweder nach einer einmaligen akuten Blutung durch eine außergewöhnliche Verzögerung der Regeneration entstehen, oder aber durch wiederholte größere oder kleinere, oder größere und kleinere Blutungen herbeigeführt werden, wenn diese Blutungen einander so rasch folgen, daß inzwischen eine Wiederherstellung des normalen Blutbildes unmöglich war. Ist der Anfang der Anaemie durch eine einmalige Blutung gekennzeichnet, so wird das eben beschriebene Bild der akuten Blutungsanaemie den Ausgangs-

punkt der weiteren Veränderungen bilden; sind aber von Anfang an die Einzelblutungen so kleine, daß eine sicherzustellende Änderung des Blutbildes durch sie im Einzelfalle nicht hervorgebracht wird, so wird sich das Bild der chronischen Anaemie aus dem normalen Blutbilde heraus ganz schleichend entwickeln, ohne jemals die wohlumrissenen Charaktere der akuten Anaemie geboten zu haben. Ist es auf diese Weise einmal zur Entwicklung des chronischen Anaemiebildes gekommen, dann wird auch eine etwa jetzt einsetzende schwere Blutung, welche an sich bei einem vorher normalen Blute die typischen Veränderungen der akuten Anaemie hervorbringen würde, nicht mehr imstande sein, sich in charakteristischer Weise Geltung zu verschaffen; sie wird vielmehr entweder als eine bloße Verschlimmerung des vorher bestandenen chronischen Bildes bemerkbar werden, oder höchstens diesem Bilde einzelne Züge der akuten Anaemie als Zugabe einfügen.

Die Häufigkeit und die praktische Bedeutung der chronischen Blutungsanaemie ist meines Erachtens eine ungemein große — viel größer, als man es sich gewöhnlich bei der Nennung des Namens vorstellen möchte. Ein kurzer summarischer Überblick über ihre Quellen, der durchaus nicht eine vollständige Aufzählung aller Möglichkeiten darstellen soll, wird Jhnen das zum Bewußtsein bringen.

Ursachen.

a) Manifeste Blutverluste.

Die leicht aufzuzählenden Arten chronisch wiederkehrender kleinerer und größerer Blutungen nach außen stellen eigentlich nur den kleineren Teil der Fälle unseres Krankheitsbildes; der größere rührt von inneren kleinen Blutungen her, welche dem Laien fast immer und dem Arzte ebenfalls recht häufig verborgen bleiben oder doch ihm als die Quelle einer bestehenden oder entstehenden Anaemie nicht recht zum Bewußtsein kommen. In der ersten Gruppe kann ich nur allgemein Bekanntes anführen. Da sind es, um von oben her zu beginnen, häufig wiederkehrende Nasenblutungen, die entweder durch erweiterte Gefäße in der Nasenscheidewand oder durch eine entweder familiäre oder individuelle Haemophilie oder aber durch ein Zusammentreffen beider ursächlichen Momente herbeigeführt werden. Sie spielen heute bei der Ausgestaltung der spezialistischen Behandlung schon eine geringere Rolle und kommen wohl höchstens noch in weltfernen Winkeln auf dem Lande für das Entstehen chronischer Blutungsanaemien in Betracht; am ehesten können sie das noch als Teilerscheinung einer konstitutionellen haemorrhagischen Diathese, dann aber wohl zumeist in Verbindung mit Blutungen

aus anderen Organgebieten, aus der Mund- Rachen- und Luftwegeschleimhaut, aus dem Darmtrakte, den Genitalien und dem Harnapparate sowie unter die Haut oder in die Muskulatur. Die haemorrhagischen Diathesen also, mögen sie nun als Purpura, als Morbus maculosus Werlhofi, als Skorbut oder als erworbene oder ererbte Haemophilie zu bezeichnen sein, können bei längerdauernden oder immer wiederkehrenden Blutungen ebenfalls Veranlassung einer chronischen Blutungsanaemie sein. Dasselbe gilt natürlich von der haemorrhagischen Diathese, welche akute und chronische Leukaemien und verwandte Erkrankungsformen begleitet, soferne die Blutungen nur eben nennenswert sind und sich häufig genug wiederholen. Lungenblutungen, seien sie nun tuberkulösen oder anderen Ursprunges, setzen nur ausnahmsweise derartige Folgezustände, nämlich nur dann, wenn sie durch Wochen und Monate immer wiederkehren oder andauern. Das gleiche gilt von den Blutungen aus Oesophagusvarizen, aus Magen-, Duodenal- oder anderen Darmgeschwüren: alle diese Prozesse setzen häufiger akute Blutungsanaemien und nur viel seltener chronische. Relativ häufig dagegen entstehen letztere infolge von häufig wiederkehrenden Haemorrhoidalblutungen, weil gerade diese leicht mißachtet und vernachlässigt werden. Die geradezu häufigste Quelle solcher Anaemien sind aber von den nach außen sichtbar erfolgenden Blutungen jene aus dem weiblichen Genitale, seien sie nun durch chronische Endometritis oder Polypen oder besonders häufig durch Myome oder durch maligne Neoplasmen bedingt. Viel seltener kommen wieder Blutungen aus dem Harnapparate in Betracht: am häufigsten noch Papillome und papilläre Karzinome der Blase, viel seltener Grawitz'sche oder andere maligne Nierengeschwülste, Nierentuberkulose, Blutungen infolge von Nierensteinen oder aus Varizen der Blasen- oder Nierenbeckenschleimhaut. Häufiger wieder können die an sich nicht eben starken aber langedauernden Blutverluste bei chronisch-haemorrhagischen Nephritiden von Belang sein. Und endlich sind als seltene Ursachen einer mehr akuten oder auch chronischen Blutungsanaemie ausgesprochen haemorrhagische oder gar überwiegend blutige Exsudationen in die serösen Häute zu erwähnen.

b) Sog. latente Blutungen.

Trotzdem das eine ganz stattliche Zahl von Quellen für chronische Blutungsanaemien ist, meine ich doch, daß beinahe deren häufigste Ursache die latenten, nur durch den chemischen Blutnachweis in den Faezes sicherzustellenden Blutungen aus

Geschwüren und insbesondere aus ulzerierten Karzinomen des Verdauungstraktes sind: denn ich habe durch fortlaufende Beobachtungen einer großen Reihe von Fällen in dieser Richtung die Überzeugung gewonnen, daß das, was man ganz allgemein als Karzinom-Anaemie bezeichnet, in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle und wenigstens der Hauptsache nach nichts anderes ist als eine chronische Blutungsanaemie. Ich gehe ja nicht so weit zu sagen, daß Karzinom-Anaemie überhaupt gleich Blutungsanaemie ist; in dieser Form würde das auch unrichtig sein. Aber es ist doch ganz bemerkenswert, daß gerade jene Karzinome, welche so gelegen sind, daß ihre Oberfläche häufig oder geradezu immer mechanischen Insulten ausgesetzt ist, welche dementsprechend leicht und früh oberflächlich ulzerieren und infolge der Geschwürsbildung förmlich naturgemäß zu Blutungen führen — daß gerade diese Karzinome am häufigsten mit Anaemien einhergehen, und zwar mit den schwersten. Und es läßt sich in diesen Fällen auch die Tatsache der immer wiederkehrenden Blutverluste leicht sicherstellen. Gerade in dieser Hinsicht ergeben fortlaufende Untersuchungen der Stühle von Kranken mit Karzinomen des Magen-Darmtraktes die auffälligsten Resultate: Es gibt geradezu keine derartigen Karzinome mit ausgesprochener Anaemie, bei welchen nicht in dem makroskopisch ganz unverdächtig aussehenden Stuhle mit Hilfe der Weber'schen Probe (selbstverständlich stets bei Ausschluß von Fleischnahrung) förmlich Tag für Tag Blut in einer mitunter ganz bemerkenswerten Menge nachgewiesen werden könnte. Es muß ja schließlich nicht gerade jeden Tag sein, die Tatsache immer wiederkehrender latenter Blutverluste aber ist unbezweifelbar, und ich habe mich wiederholt auch überzeugen können, daß eine auffällige Zunahme der Anaemie auch mit einer auffälligen Steigerung der Blutausscheidung mit den Faezes zusammenfiel. Solange wir diese Stuhluntersuchungen nicht so regelmäßig durchführten wie jetzt, kam ich öfters zu der Meinung, eine bei anscheinend sehr kleinem Karzinom von Anfang an, förmlich als Vorläufer der klinischen Symptome bestehende Anaemie sei auf eine direkte Toxinwirkung seitens des Karzinomes auf das Blut oder das Markgewebe zurückzuführen. Seitdem ich aber immer wieder beobachten kann, daß solche kleine latente Blutungen oft schon lange mit einer unglaublichen Hartnäckigkeit fortbestehen, ehe überhaupt ein Tumor zu fühlen ist oder die Karzinomdiagnose auf andere Weise gesichert werden kann; seitdem ich

gesehen habe, daß selbst das Bild einer recht typischen akuten Blutungsanaemie als erstes Symptom eines sonst noch in keiner Weise diagnostizierbaren Magenkarzinomes entstehen kann ohne makroskopisch verdächtige Stühle, die aber dabei konstant eine stark positive chemische Blutreaktion geben — seitdem bin ich immer mehr geneigt, die Rolle einer hypothetischen Giftwirkung der Karzinome auf das Blutbildungssystem zu Gunsten der ganz realen Einwirkung latent bleibender Blutverluste gering einzuschätzen.

Diese Erfahrungen bei Karzinomen des Magen-Darmtraktes erscheinen mir auch geeignet, um ein Licht zu werfen auf die Streitfrage über die Entstehung der Ankylostomum-Anaemie. Auch hier werden durch die oft zu Tausenden vorhandenen blutsaugenden Würmer Tag für Tag Blutverluste erzeugt — allerdings an und für sich kleine Verluste, die aber durch ihre tägliche Wiederholung schließlich gewiß ebenso zu einer auch recht schweren Anaemie werden führen können, wie die latenten oberflächlichen Blutungen eines Magen- oder Darmkarzinomes. Es scheint mir also die Wahrscheinlichkeit sehr für die von vielen Seiten ja längst vertretene Meinung zu sprechen, daß die Ankylostomum-Anaemie als eine Folge der immerwährenden kleinen Blutverluste aufzufassen sei.

Klinisches Bild und Verlauf.

Wenn ich nun darangehe, eine Skizze des klinischen Bildes und des Verlaufes der chronischen Blutungsanaemien zu geben, so werden Sie wohl nur damit einverstanden sein, wenn es wirklich bei der Skizze bleibt, da es ja unmöglich ist, ein einheitliches Bild von allgemeiner Gültigkeit bei einem Zustande zu liefern, der so gut wie nie selbständig auftritt, nur selten das klinische Bild beherrscht, vielmehr regelmäßig eine Begleiterscheinung der verschiedensten sonstigen Krankheitsformen darstellt. Ich gehe dementsprechend auch von solchen Fällen aus, in welchen das Bild der Anaemie im Vordergrunde der Erscheinungen steht und man oftmals erst durch die Art der Anaemie aufgefordert wird, nach dem zu Grunde liegenden Krankheitsprozesse zu suchen.

Solche Anaemien können außerordentlich schwere Grade erreichen und klinisch ein Bild darbieten, das in vielen Zügen einer Perniziosa gleicht. Die allgemeine Decke ist dann ebenso wie alle der Besichtigung zugänglichen Schleimhäute von extremer Blässe, welche an der Haut bei längerer Dauer der Anaemie nicht selten einen etwas fahlgelblichen Ton annimmt, der aber immerhin

von dem intensiveren, satten Wachsgelb der Hauttönung bei der Perniziosa zumeist noch deutlich verschieden ist. Dabei bleiben die Skleren weiß oder bläulich, ein Ikterus oder eine Siderose der Haut und der Schleimhäute besteht eben nicht, und meistenteils gelingt es darum dem erfahrenen Beobachter, sich schon nach dem Aussehen über die Wahrscheinlichkeit oder Unwahrscheinlichkeit einer Perniziosa ein richtiges Urteil zu bilden. Ansonst aber können alle auf die Anaemie zurückzuführenden Erscheinungen die gleiche Stärke erreichen wie bei dieser letztgenannten Erkrankung. Es können Gesicht und Stamm und obere Extremitäten gedunsen, die unteren Extremitäten ödematös sein, Schwindel, Ohrensausen, Schwäche und Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen namentlich bei Bewegungen, Herzklopfen und Atemlosigkeit können einen hohen Grad erreichen. Auch Temperatursteigerungen leichteren Grades kommen vor. In den Venen am Halse ist häufig Nonnensausen zu hören, das Herz ist nicht selten nach rechts oder nach beiden Seiten erweitert, an allen Ostien hört man systolische Geräusche, nach körperlicher Tätigkeit nicht selten den unheimlichen anaemischen Galopp; die Herztätigkeit ist stark beschleunigt, die Pulsspannung niedrig. Die Kranken klagen auch besonders häufig über ein sehr beunruhigendes Beklemmungs- und manchmal auch über Schmerzgefühl in der Herzgegend, auch dies besonders bei Körpertätigkeit. Die Leber kann durch Stauung vergrößert und empfindlich sein, die Milz aber ist zumeist klein. Im Harn können sich infolge von Degenerationen und Stauung Albuminspuren, seltener Urobilinogen finden, er kann bei Körpertätigkeit sehr konzentriert und uratreich, bei voller Ruhe aber reichlich, arm an festen Bestandteilen und auffällig hell sein. Das Brustbein, namentlich der mittlere und untere Anteil des Körpers, kann ebenso wie die proximalen Teile der Tibien und der Oberschenkel druckempfindlich sein. Kurzum, das klinische Bild ist eben das allbekannte einer leichteren oder schwereren wirklichen Anaemie und an sich ebenso uncharakteristisch, wie es beinahe immer das Blutbild ist. Was dem Krankheitszustande immer die Signatur aufdrückt, ist der Nachweis der Blutung bezw. der zur Blutung führenden primären Erkrankung.

Blutbild.

Der Blutbefund also, der einem solchen klinischen Bilde zu Grunde liegt, ist geradezu ausnahmslos der einer ganz uncharakteristischen Chloranaemie, und zwar immer dann, wenn es sich wirklich um

1) Erythrozyten und Haemoglobin. [illegible]

einen schon seit längerer Zeit bestehenden Zustand handelt. Eine akut-posthaemorrhagische Anfangsphase ist ja gewiß sehr häufig vorhanden, mitunter kann man sie auch bei der Untersuchung noch erhaschen, aber gerade das ist nur in seltenen Fällen möglich, nämlich dann, wenn anfänglich in größeren Intervallen auch relativ größere Blutungen erfolgen. Dann ist das Bild eben mehr oder weniger typisch so, wie ich es im vorigen Abschnitte geschildert habe. Verstreicht zwischen den ersten Blutungen ein größerer Zeitraum, so kann die ursprüngliche Anaemie inzwischen wieder zum Teile oder sogar auch völlig zurückgegangen sein, und im letzteren Falle liefert dann auch die zweite Attacke noch das gewöhnliche Blutbild der akuten Anaemie, während sonst das Bild schon durch die noch von früher her bestehenden Veränderungen getrübt wird. Und so geht das fort : Neue Blutungen folgen, ehe die früheren ausgeglichen werden konnten, jetzt sind auch die von früher her im Kreislaufe bleibenden Erythrozyten nicht mehr ganz normal gefärbt, sondern blässer; ebenso werden die neugebildeten blässer geliefert, und je weiter wir im Krankheitsbilde fortschreiten, umso gleichmäßiger blaß und umso stärker blaß werden die Erythrozyten, so daß schließlich die ursprünglich auffälligen Färbungsunterschiede beinahe vollkommen verschwinden und wir das monoton gleichartige Erythrozytenbild der chlorotischen Anaemie vor uns haben ; jetzt ist der volle Typus der chronischen Blutungsanaemie erreicht.

Der Färbeindex schwankt allerdings ziemlich bedeutend je nach der Stärke und je nach dem Alter der Anaemie ; wir gehen aber kaum fehl, wenn wir sagen, daß er zumeist zwischen 0.5 und 0.7 liegt ; mitunter, aber selten sinkt er sogar noch tiefer, bis gegen 0.4, und selbst dieser Wert kann noch nicht als die nicht mehr unterbietbare untere Grenze bezeichnet werden. Dabei können die absoluten Werte in sehr verschiedenen Höhen liegen, je nach der Schwere des Falles. Bei nicht sehr schweren Anaemien ist die Erythrozytenzahl zwar geradezu ausnahmslos herabgesetzt, aber doch nicht in besonders hohem Grade, so daß wir Zahlen zwischen 3½ und 4½ Millionen sehr häufig bei Haemoglobinwerten von 40 bis etwa 60% beobachten können. In schweren Fällen sinkt die Erythrozytenzahl unter 3 Millionen, ja selbst unter 2 Millionen kann sie heruntergehen, wobei dann die Haemoglobinwerte um 30 bis 40% oder zwischen 15 und 25% zu schwanken pflegen. Chronische Blutungsanaemien mit weniger als 1½ Millionen Erythrozyten und mit

weniger als 15% Haemoglobin gehören schon zu den allerseltensten Erscheinungen.

Was nun die morphologischen Einzelbefunde betrifft, so ist das Erythrozytenbild durchaus beherrscht von der auffallenden Haemoglobinarmut der einzelnen Zellen, also von dem niedrigen Färbeindex, welche Erscheinung sich bei jeder Art der Untersuchung dem Beobachter sofort aufdrängt. Im Nativpräparate erscheinen die Zellen matt und heben sich nur unscharf von dem umgebenden Plasma ab, im Erythrozytenzählpräparate ist es ähnlich und man sieht schon hier, daß gewöhnlich nur ein schmaler Randsaum deutlich Haemoglobin aufweist, aber auch dies in viel geringerem Grade als unter normalen Verhältnissen, und im gefärbten Trockenpräparate ist das gleiche Verhalten, der schmale gefärbte Randsaum und die unverhältnismäßig große, farbstoffreie Delle das charakteristische Kennzeichen der sogenannten Chloranaemie jeglichen Ursprungs.

Während in frühen Stadien der chronischen Blutungsanaemie, welche man also etwa als deren subakuten Beginn hinstellen könnte, der Färbeindex im ganzen noch weniger herabgesetzt ist und noch bedeutende Unterschiede im Farbstoffgehalte der einzelnen Erythrozyten bestehen, werden diese Unterschiede später, wie gerade vorhin erwähnt, viel geringer; alle Erythrozyten erscheinen durchwegs abnorm blaß, und zwar beinahe in demselben Grade. Dabei weisen sie auch in Form und Größe und teilweise auch in der Haemoglobinverteilung ganz beträchtliche Abweichungen von der Norm auf. Die durchschnittliche Größe der Erythrozyten ist meines Urteiles trotz der gegenteiligen Meinung von v. W i l l e b r a n d und anderen bei der chronischen Blutungsanaemie ebenso wie bei allen anderen Chloranaemien in geringem Grade, aber deutlich herabgesetzt. Die Mehrzahl der Zellen hat höchstens den normalen Durchmesser, ein ganz beträchtlicher Teil ist merklich, aber nur in geringem Grade verkleinert und ein ebenfalls nicht geringer Teil zeigt ausgesprochenen Mikrozytentypus, also eine ganz auffällige Verkleinerung, währenddem nur ein stets geringer Teil, mitunter ein verschwindender, merklich vergrößert, gequollen ist, wobei aber das Ausmaß der Vergrößerung stets ein recht bescheidenes bleibt. Am auffälligsten sind diese Größenverhältnisse im Erythrozytenzählpräparate zu sehen, wo einem das Zählnetz der Kammer als unaufdringlicher und bequemer Größenmesser zur Verfügung steht. Legt man je ein Zählpräparat eines normalen Blutes, einer

Perniziosa und einer beliebigen Chloranaemie nacheinander oder nebeneinander unter das Mikroskop, so treten einem sofort die Unterschiede klar vor Augen — ich glaube besser, als wenn man den Zellen mit dem Mikrometer zu Leibe rückt, was ich allerdings niemals getan habe. Man sieht bei solchen unmittelbaren Vergleichen, daß selbst die gequollenen Zellen des chloranaemischen Blutes die durchschnittliche Größe eines normalen Erythrozyten nur zu einem verhältnismäßig kleinen Teile wirklich wesentlich überschreiten. Das rührt wohl daher, daß zu einem beträchtlichen Teile Zellen der Quellung verfallen sind, deren Durchmesser ursprünglich etwas verkleinert war. Bei der a k u t e n Blutungsanaemie hatten sich die Verhältnisse immerhin einigermaßen anders gestaltet. Dort gelangen zur Quellung die ursprünglich normalgroßen und auch sonst überhaupt normalen Erythrozyten, daher sind alle gequollenen Erythrozyten auch dem normalen Durchschnitte gegenüber deutlich vergrößert.

Poikilozytose fehlt nur bei den leichtesten Formen der chronischen Blutungsanaemie und ist nur bei leichten Formen geringfügig. Bei allen mittelschweren und schweren Formen ist sie ganz ausgesprochen nachweisbar. Gewöhnlich tritt sie zwar weniger hervor als bei den haematologisch etwa gleichschweren Chlorosen, sie hat aber morphologisch denselben Typus. Ungemein häufig finden wir langgestreckte, ovoide oder etwa zungenförmige Gestalten mit länglicher Delle ; mitunter sind sie auch noch in ihrer Längsachse etwas abgebogen oder erscheinen an dem einen Ende mehr abgerundet, an dem anderen mehr spitz zulaufend, nähern sich also der Birnenform, welche als zweiter Haupttypus der Poikilozytenform ebenfalls überall, aber nur seltener zur Beobachtung gelangt. Durchaus unregelmäßige, bizarre Formen, wie sie bei der Perniziosa alltäglich sind, kommen hier nur selten vor.

Bei jeder chronischen Blutungsanaemie findet sich in wechselndem Ausmaße Polychromasie, zum mindesten sind die immer vorhandenen gequollenen Erythrozyten, welche sich morphologisch und färberisch genau so verhalten wie im akuten Stadium der Blutungsanaemie, deutlich, wenn auch geringgradig polychromatisch. Es ist jedoch auch an dem Vorkommen von Jugend-Polychromasie nicht zu zweifeln, ebenso wie gelegentlich auch basophile Granulierung zur Beobachtung gelangt. In großer Zahl habe ich diese letzterwähnte Veränderung übrigens nur in einem einzigen Falle von schwerer Blutungsanaemie nach

Genitalblutungen infolge von Endometritis glandularis, die etwa 3 Monate vor der ersten Untersuchung stattgefunden hatten, beobachten können, und zwar nur bei dieser ersten Untersuchung, bei welcher ich auch den einzigen Cabot'schen Ringkörper fand, den ich bisher bei einer Chloranaemie eines Erwachsenen gesehen habe. Hier gelangte das Blut eben offenbar in einem Zustande sehr lebhafter Erythrozytenneubildung, vielleicht nach Abschluß einer «Blutkrise» zur Untersuchung. Eine «Blutkrise» selbst, das heißt also einen mächtigen Schub von kernhaltigen Erythrozyten, welchem eine rasche Erythrozytenzunahme nachfolgt, habe ich selbst noch niemals bei einer Blutungsanaemie beobachten können, man müßte denn die allerdings außergewöhnlich hohe Zahl von 1400 Erythroblasten bei dem einen früher angeführten Falle von akuter Anaemie als einer Blutkrise zugehörig betrachten. Ich habe aber auch niemals in kurzen Zwischenräumen fortlaufende Untersuchungen gemacht, um eine solche Blutkrise eventuell zu erhaschen und ihr krisenhaftes Auftreten und Abklingen sicherzustellen. Aber gerade bei Blutungsanaemie wird auch nach v. Noorden öfters von solchen Vorkommnissen berichtet und Lazarus bildet ein hieher gehöriges Präparat in seinen Tafeln zu Ehrlichs Anaemie ab *). — In geringer Zahl, meist vereinzelt kommen Erythroblasten bei chronischen Blutungsanaemien recht häufig zur Beobachtung; es handelt sich immer um typische Normoblasten ohne morphologische Besonderheiten. Sie fehlen ganz bei geringen Graden der Veränderung und auch bei schweren Formen während der häufig erkennbaren langedauernden Perioden der Markerschöpfung.

2) Blutplättchen.

Die Blutplättchen sind stets vermehrt, manchmal in ganz außerordentlich hohem Grade.

3) Leukozyten. — «Erschöpfungsbefund».

Was endlich die Leukozyten betrifft, so läßt sich eine allgemeine Regel nur insoferne aufstellen, als man sagen kann, daß eine pathologische Vermehrung der Leukozyten bei unkomplizierter chronischer Blutungsanaemie im allgemeinen nicht zur Beobachtung gelangt. Die Zahlen sind im Gegenteile entweder normal oder aber recht häufig an der unteren Grenze der Norm oder direkt erniedrigt. Im letzteren Falle zeigen sie geradezu ständig den schon früher erwähnten Erschöpfungsbefund: Die Verminderung der Gesamtzahl ist durch ausschließliche

*) II. Abteilung: Klinik der Anaemien, 1900.

Abnahme der Granulozyten, speziell der Neutrophilen zustande gekommen, die Lymphozyten sind absolut in normaler Zahl vorhanden, prozentisch also vermehrt, bei stärkeren Graden der Anomalie auch bis auf die Hälfte der Gesamtleukozytenzahl. — So gestaltet sich der Befund gewöhnlich nur bei schweren Anaemien auf der Höhe, ehe sie sich noch so weit erholt haben, daß die Regeneration mit Erfolg einzusetzen vermöchte. Ist dies aber einmal geschehen, so ändern sich dann auch ganz auffällig die Leukozytenbefunde: Die Gesamtzahl hebt sich, die Neutrophilen nehmen an absoluter und allmählich auch an relativer Zahl zu, schließlich erreichen sie die normalen Verhältniswerte; auch die Eosinophilen, die ursprünglich spärlich waren, werden zahlreicher, manchmal direkt vermehrt, und die Lymphozyten treten wieder mehr zurück. Es können aber auch jetzt noch Schwankungen und vorübergehende Rückfälle zur Beobachtung kommen. Und wenn endlich bei sehr lebhafter Regeneration etwa einmal hohe Leukozyten-Normalwerte erreicht oder diese selbst etwas überschritten werden, so haben wir ein durchaus normales Leukozytenbild vor uns oder sogar ein etwas stärkeres Überwiegen der Granulozyten als in der Norm.

Zwei Beispiele mögen Ihnen die Verhältnisse etwas lebendiger vor Augen führen, eines von einer mittelschweren, eines von einer sehr schweren Erkrankungsform.

I. Frau G., 45 Jahre alt, hat seit einigen Jahren teils abnorm starke Menstruationen, teils atypische Blutungen aus dem Genitale, welche von einem schon vor 4 Jahren diagnostizierten Uterusmyom herrühren. Sie kommt in stark anaemischem Zustande nach Wien, um sich von Rosthorn operieren zu lassen. Der Uterus myomatosus reicht beinahe bis zum Nabel; sonst ist der klinische Befund bis auf ein leichtes systolisches Herzgeräusch und geringe abendliche Temperatursteigerungen vollkommen negativ.

Erste Blutuntersuchung vor der Operation am 4. II. 1909:

R. = 3,685.000, Hb. (Sahli corr.) = 44%, FJ. = 0.60; W. = 4.800, darunter sind: Pol. Neutr. + Eos. = 47.92% (in der ganzen Kammer keine eosinophile Zelle zu finden); Gr. E. = 10.65% = 510 im mm³, Ly = 41.43% = 2000 im mm³.

Im Trockenpräparate weisen die Erythrozyten völlig genau das eben als Regel beschriebene Verhalten auf; kernhaltige und punktierte Erythrozyten fehlen, gequollene, leicht polychromatische Erythrozyten mit häufig unregelmäßiger Haemoglobinverteilung sind in mäßiger Zahl vorhanden. Die Blutplättchen stark vermehrt. Deutliche Leukopenie; Eosinophile sind nur äußerst spärlich vorhanden. Mastzellen nicht zu sehen; eine einzige kleine (lymphozytäre) Plasmazelle. Die Neutrophilen ebenso wie alle übrigen Elemente morphologisch nicht verändert. Das Leukozytenbild ist also das eines deutlichen „Erschöpfungsbefundes“, dementsprechend fehlen auch trotz beträchtlicher Schwere der Anaemie im Blute vollkommen die Erythroblasten.

Die Patientin wurde gleich am nächsten Tage operiert; glatter Verlauf der Operation und der Wundheilung. Sie nimmt nach Verordnung von Rosthorn Eisen und Arsen.

II. Befund von 23. II. 1909:

R. = 3,828.000, Hb. (Sahli corr.) = 42%, FJ. = 0.55; W. = 6100, darunter sind: Pol. Neutr. = 62.82%, Eos. = 1.10%, Mz. = 0.73%; Plz. = 0.18%, Gr. E. = 6.78% und Ly. = 28.39% = 1720 im mm³. Der Erythrozyten- und Haemoglobinbefund hat sich also kaum verändert, aber der Leukozytenbefund ist bereits annähernd normal.

Eine weitere Untersuchung am 13, V. 1909 lieferte folgendes Ergebnis:

R. = 4,918.000, Hb. (Sahli corr.) = 62%, FJ. = 0.63; W. = 6250, darunter sind: Pol. Neutr. = 53.40%, Eos. = 0.35%, Mz. = 0%; Plz. = 0.35%, Gr. E. = 4.62%, Ly. = 41.28% = 2580 im mm³. Der Fortschritt ist also kein besonders flotter gewesen und der Leukozytenbefund weist neuerlich auf einen gewissen Knochenmarkstorpor hin. Die Patientin hatte sich aber inzwischen gewiß nicht die erwünschte Ruhe gegönnt. — Ich habe sie seither nicht mehr gesehen, offenbar wird aber die vollständige Wiederherstellung des normalen Blutbildes noch einige Monate beansprucht haben.

II. Fall: Frl. Marie J., Hebamme und „Heilgehilfin" aus Orenburg im Ural, 35 Jahre alt. — Seit 3 Jahren treten bei ihr sehr häufig Genitalblutungen auf, welche sich meistenteils zur gewöhnlichen Zeit der Menstruation einstellten, mitunter aber auch außerhalb dieser. Im Laufe der Zeit wurde sie schwer anaemisch, umsomehr, als sie stets angestrengt unter sehr schwierigen Verhältnissen zu arbeiten hatte und für sich nicht sorgen konnte. Als sie schließlich arbeitsunfähig wurde, ging sie nach Petersburg, wo sie angeblich von den hervorragendsten Gynaekologen untersucht wurde und man ihr sagte, es sei kein krankhafter Befund am Uterus vorhanden. Der Gedanke an eine Operation wurde wegen zu weit vorgeschrittener Anaemie abgewiesen. So kam sie nach Wien. Eine hiesige Ärztin fand einen gestielten Uteruspolypen als Ursache der Blutung. Am 2. V. 1910 untersuchte ich die Patientin klinisch und fand bei der sehr kräftig gebauten und ehemals wohlgenährten Person alle Erscheinungen einer schweren Anaemie mit etwas fahler aber nicht gelber Gesichtsfarbe; am Herzen eine ganz beträchtliche Dilatation, namentlich nach links; lautes systolisches Geräusch an allen Ostien, am stärksten an der Spitze, der zweite Pulmonalton akzentuiert. (Wahrscheinlich neben fettiger Degeneration des Herzmuskels auch eine Insuffizienz der Mitralis). Sonst kein krankhafter Befund. Das Blut zeigte bei einer oberflächlichen Untersuchung das gewöhnliche Bild einer schweren Chloranaemie bei einem Haemoglobingehalte von rund 20% (Sahli corr.). Ich riet natürlich zu schleunigster Entfernung des Polypen, welche in einem hiesigen Spitale vorgenommen wurde, worauf die Kranke zur Behandlung der Anaemie am 24. V. 1910 auf meine Spitalsabteilung verlegt ward. Sie wurde zu absoluter Ruhe verhalten und erhielt Eisen-Arsenpillen. Der Besserung ging sehr langsam vor sich, aber ohne weitere Störungen. Die Blutbefunde sind folgende:

I. 26. V. 1910. — R = 1,853.000, Hb. (Fl.-M.) = 17%, FJ. = 0.46; W. = 5800, davon sind: Pol. Neutr. + Eos. = 64.76%, Mz. = 0.76%, Gr. E. = 6.51%, Ly. = 27.97% = 1620 im mm³. Einzelne Erbl. —

II. 5. VI. 1910. — R. = 1,925.000, Hb. (Fl.-M.) = 18%, FJ. = 0.47; W. 5450, davon sind: Pol. Neutr. + Eos. + Mz. = 66.94%, Gr. E. = 6.12%, Ly. = 26.94% = 1470 im mm³. —

III. 19.VI. 1910. — R. = 2,755.000, Hb. (Fl.-M.) = 26—28%, FJ. = 0.49; W. = 7100, davon sind : Pol. Neutr. + Eos. = 63.00%, Mz. = 0%, Gr. E. = 4.80%, Ly. = 32.20% = 2530 im mm³. —

IV. 3. VII. 1910. — R. = 3,006.000, Hb. (Fl.-M.) = 28—30%, FJ. = 0.48; W. = 8800, davon sind : Pol. Neutr. + Eos. + Mz. = 70.12%, Gr. E. = 3.04%, Ly. = 26.84% = 2240 im mm³. —

V. 9. VIII. 1910. — R. = 3,092.000, Hb. (Fl.-M.) = 35%, FJ. = 0.56; W. = 7.900, davon sind : Pol. Neutr. + Eos. + Mz. = 59.13%, Gr. E. = 13.73%, Ly. = 27.14% = 2150 im mm³. —

Die Patientin verließ nun am 14. VIII. das Spital, um sich in der Nähe auf dem Lande weiter zu erholen, und stellte sich mir vor ihrer Heimreise nach Rußland am 11. X. wieder vor. In den letzten Monaten hatte sie kein Arsen, sondern nur mehr Eisen allein genommen ; sie sah jetzt recht frisch aus, hatte mitunter schon rote Wangen, viel besser gefärbte Schleimhäute, war wieder gut genährt. Das Herz war noch deutlich dilatiert, an der Spitze und der Pulmonalis ein lautes systolisches Geräusch, der zweite Pulmonalton etwas verstärkt. Der Blutbefund war folgender :

VI. 11. X. 1910. — R. = 5,040.000, Hb. (Sahli corr.) knapp 60%, FJ. = 0.59; W. = 8900, davon sind : Pol. Neutr. = 58.40%, Eos. = 3.00%, Mz. = 1.25%; Gr. E. = 6.98%, Ly. = 30.67% = 2730 im mm³. —

Auch hier gilt, was ich bei dem ersten Falle gesagt habe : bis der Haemoglobingehalt die normale Höhe erreicht haben wird, werden jedenfalls, trotzdem die Erythrozytenzahl bereits normal ist, noch Monate vergehen, insbesondere, wenn sich die Patientin jetzt in ihrem Berufe wird wieder anstrengen müssen. Für jeden Fall habe ich den Fortgebrauch von Eisen empfohlen.

Verlauf und Behandlung.

Ich glaube, daß ich keine weiteren Beispiele anzuführen brauche : Das Bild wiederholt sich immer wieder in der eintönigsten Weise, insoferne es sich um Anaemien handelt, deren Ursache entfernt werden kann und entfernt wird. Ist die Blutung nicht zu stillen, wiederholt sie sich immer von Zeit zu Zeit wieder, einmal in großen, einmal in kleinen Zwischenräumen, einmal stärker, einmal schwächer, so wird das Blutbild naturgemäß keinen vorausbestimmbaren und durch Beispiele belegbaren Charakter haben. Dann wird sich z. B. eine starke Blutung durch rasche Zunahme der Blässe und ein auffällig fahlgelbes Hautkolorit sowie durch Schwindelneigung, Schwäche und Hinfälligkeit, Herzklopfen, Ohrensausen, Kopfschmerz bei Bewegung schon klinisch zu erkennen geben, vielleicht auch durch das Auftreten leichter Ödeme ; und im Blute wird man dann, wenn man den früheren Befund kannte, eine rapide Abnahme der Erythrozytenzahl und des Haemoglobingehaltes finden, morphologisch vielleicht eine auffällig große Zahl von gequollenen, leicht polychromatischen Erythrozyten als Zeichen eines akut vermehrten Abbaues, vielleicht auch eine Steigerung der Leukozytenzahl, wenn das Mark noch genug reaktionsfähig

ist, und ein paar Normoblasten. Kommt dann vielleicht eine längere Pause ohne Blutung, so wird bei noch reaktionsfähigem Markgewebe und unter zweckmäßiger Behandlung (Ruhe, gute Ernährung, Eisen-Arsen), auch wieder eine Besserung des klinischen wie des haematologischen Bildes eintreten können, mitunter sogar — in relativ frühen Stadien der Anaemie, bei jugendlichen Individuen, bei guter Reaktionsfähigkeit überhaupt — eine schnelle und überraschende Besserung. Kommen dann neue Blutungen, so wird sich das Blutbild ihrer Stärke und Dauer entsprechend wieder verschlimmern; schließlich wird auch bei dem reaktionsfähigsten Organismus ein Erschöpfungszustand auftreten, die Besserungen zwischen den Blutungen werden ausbleiben, das Bild wird mehr stationär werden und immer nur die Tendenz zur Verschlimmerung zeigen, wobei dann die Leukozyten den Ihnen schon bekannten Erschöpfungsbefund aufweisen und Erythroblasten völlig oder beinahe vollkommen fehlen werden.

a) Indikation für chirurgisches Eingreifen.

Chronisch wiederkehrende Blutungen wirken, um das nochmals zu betonen, immer in hohem Grade erschöpfend auf das Markgewebe. Dieser Erschöpfungszustand braucht kein endgültiger zu sein — im Gegenteil, er geht regelmäßig zurück, wenn die Blutungen beseitigt werden können und dem Organismus entsprechende Pflege und Schonung zuteil wird und wenn das Mark nicht von vorneherein minderwertig war. Der einmal erhobene Erschöpfungsbefund kann also niemals ein Grund sein, die Hand in den Schoß zu legen und fatalistisch zuzusehen, wie die Dinge sich entwickeln werden, sondern er muß der kräftigste Ansporn sein, wenn irgend möglich, energisch einzugreifen. Wenn also z. B. die Möglichkeit vorliegt, die Blutungen durch einen operativen Eingriff zu beheben, bisher aber entweder Widerstand seitens des Kranken oder der Familie bestand oder der Arzt selbst nicht recht zugreifen wollte, dann gilt es unter solchen Umständen, alle beschönigenden Redensarten fallen zu lassen und mit aller Energie auf der Vornahme der Operation zu bestehen, auch wenn sie nicht gerade geringfügig und ihre Prognose nicht absolut oder mit größter Wahrscheinlichkeit eine günstige ist. Da heißt es: entweder — oder! Wird nicht eingegriffen, so ist mit aller nur möglichen Sicherheit zu erwarten, daß die Erschöpfung eine dauernde wird, und schließlich kommt ein Zeitpunkt, wo auch die radikale operative Blutstillung nicht mehr imstande ist, dem Marke aufzuhelfen. Es hat dann vielleicht seine Reak-

tionsfähigkeit schon endgültig verloren und die Anaemie schreitet trotz Ausbleibens der Blutung unaufhaltsam dem tödlichen Ausgange entgegen, wenn nicht dann die Operation an sich samt ihrer Shokwirkung, der Narkose und dem vielleicht für sich nicht bedeutenden neuerlichen Blutverluste schon den unmittelbaren Anstoß zum raschen Ende gibt.

Liegt also die Möglichkeit vor, durch operativen Eingriff radikalen Wandel zu schaffen, so muß das rechtzeitig geschehen, weil nur so noch eine Möglichkeit der Heilung eröffnet wird; ein gewisser Prozentsatz an tödlichen Ausgängen kann daran nichts ändern — denn ohne Operation ist dieses Ende unvermeidlich. Da gibt es keinen noch so schweren Grad der Anaemie, der als Gegenanzeige angesehen werden könnte. Die Schwere der Anaemie kann höchstens dafür zeugen, daß bisher Versäumnisse begangen wurden, wird aber ein nunmehriges sofortiges Eingreifen nur mit zwingender Logik notwendig machen. Ich hätte z. B. nicht einen Augenblick gezögert, bei dem vorhin angeführten Falle II auch eine Hysterektomie bedingungslos anzuempfehlen und als unerläßlich hinzustellen, wenn sie notwendig gewesen wäre, wenn es sich etwa um einen Uterus myomatosus gehandelt hätte, trotz der kaum 20% Haemoglobin und trotzdem man früher in Rußland ungläubig die Köpfe geschüttelt hatte, als die Patientin davon sprach, sie wolle ihre Blutungen operativ beseitigen lassen, und trotzdem man ihr einen tödlichen Ausgang in Aussicht gestellt hatte, obwohl sie damals doch sicher noch wesentlich weniger anaemisch gewesen war als später, da sie nach Wien kam.

Es zeugt von einer vollkommenen Verkennung der Verhältnisse, wenn man von chirurgischer Seite dafür eintritt, eine Operation nur vorzunehmen, solange der Haemoglobingehalt noch nicht unter eine gewisse Grenze — etwa 40% — gesunken ist. Allerdings soll man operieren, ehe der Haemoglobingehalt sehr tief steht; aber wenn es nicht geschehen ist, so muß man es auch bei dem tiefsten Stande wagen. Daß man dabei bezüglich Narkose und Art des operativen Eingriffes und Weges die denkbar günstigsten und schonendsten Maßnahmen ergreifen wird, um die Operationsschädigung so gering als nur irgend möglich zu gestalten, ist ja selbstverständlich. Also noch einmal: je schwerer die Anaemie bereits ist, desto dringlicher und unabweisbarer ist die Operation in jenen Fällen, wo nur durch einen Eingriff die Quelle der wiederkehrenden Blutungen beseitigt werden kann

und wo die Möglichkeit besteht, durch ihn wirklich radikal zu helfen.

Wesentlich schwerer und verantwortungsvoller ist die Indikationsstellung, wenn die Anaemie noch keinen sehr hohen Grad erreicht hat, so daß eine unmittelbare Bedrohung des Lebens nicht besteht, dagegen z. B. Veränderungen am Herzen vorhanden sind, welche für die Frage der Narkose in Betracht kommen. Da wird es allerdings ohne Kämpfe nicht abgehen. Aber die Frage ist auch hier immer die: Wird die Blutung stehen ohne operative Behandlung? Wenn nicht, so werden durch Verzögerung der Operation die Aussichten nur immer schlechter, auch der Herzmuskel wird durch die fortschreitende Anaemie weiter geschädigt, und schließlich wird doch einmal die unmittelbare Zwangslage herankommen: Operieren oder tatlos zugrunde gehen lassen! Dann wird vielleicht die Familie der Kranken drängen zu operieren, und tut man es dann nicht, so heißt es, der Tod ist durch ein Versäumnis des Arztes herbeigeführt worden. Allerdings wird man der Gefahr einer ähnlichen Behauptung auch ausgesetzt sein, wenn man früher zur Operation gedrängt hat und der Ausgang ein schlechter ist. Dann heißt es natürlich: die Frau hätte noch so und so viele Jahre leben können, wenn man sie nicht operiert hätte. Ich glaube, in solchen Fällen gibt es nur einen Ausweg: Man muß der Familie der Kranken ohne jeden Rückhalt die Sachlage auseinandersetzen, darf die Gefahr der Operation nicht verschweigen oder verkleinern wollen, muß aber auch über die Folgen ihrer Unterlassung vollkommen aufklären. Dann kann man ganz ruhig seinen Rat geben und seinen Vorschlag vertreten, man hat seinem Gewissen entsprochen, mag die Entscheidung nun fallen, wie sie wolle. — Die größte Schwierigkeit bereitet bei solchen Entscheidungen immer die Beurteilung des Herzens. Wir sind ja leider nicht in der Lage, die Leistungsfähigkeit eines bisher nicht insuffizienten Herzmuskels zu beurteilen. Selbst eine schwere fettige Degeneration braucht sie nicht wesentlich zu beeinträchtigen, und trotz ihres Bestandes kann eine lange Narkose anstandslos vertragen werden; selbst bei einem seit Jugend bestehenden, nur nicht gar zu schweren Klappenfehler kann die gleiche Leistungsfähigkeit vorhanden sein. Es kann aber auch bei einem klinisch anscheinend leichten Herzfehler zu einem unerwarteten Versagen kommen. Ich habe mir Mühe gegeben, gerade diesbezüglich eingehend und klar zu

urteilen, und doch sind mir Enttäuschungen nicht erspart geblieben.

Noch heute kränke ich mich, so oft ich daran denke, über einen im Mai 1909 vorgekommenen Fall. Eine etwa 40jährige Dame hatte infolge wiederholter und recht bedeutender Uterusblutungen durch Myom eine noch nicht besonders schwere Blutungsanaemie und war zu Rosthorn wegen operativer Behandlung gekommen. Dieser holte wegen des Herz- und Blutbefundes mein Urteil ein.

Ich fand im Blute am 24. Mai 1909: R. = 3,696.000, Hb. (Sahli corr.) = 58%, FJ. = 0.77 ; W. = 5150, davon sind : Pol. Neutr. = 46.90%, Eos. = 1.30%, Mz. = 1.72% ; Gr. E. = 10.00%, Ly. = 40.09% = 2070. Keine pathologischen Zellformen. —

Also zwar Andeutung von Erschöpfungsbefund, aber sicher augenblicklich ohne ominöse Bedeutung (noch viele Eosinophile und Mastzellen), und sonst keine schwere Anaemie. Am Herzen bestand eine deutliche Insuffizienz der Mitralis mit geringer Erweiterung nach links und nach rechts, aber ohne irgendwelche Herzinsuffizienzerscheinungen jetzt oder früher. — Ich erhob gegen die Operation keinen Einwand und sie wurde durchgeführt. Aber der Verlauf war febril, am zweiten oder dritten Tage trat Herz-Arhythmie auf, und 10 Tage nach der Operation starb die Patientin. — Ich mache mir immer wieder Vorwürfe, daß ich vielleicht die Erweiterung des rechten Herzens zu wenig beachtet hatte und bei besserer Rücksichtnahme auf diesen Befund hätte warnen können. Aber was wäre die Folge gewesen ? Die Frau hätte allerdings wahrscheinlich noch ein paar Jahre mit zunehmender Anaemie und elend gelebt und wäre dann mit oder ohne Operation zugrunde gegangen. Auf der anderen Seite lag doch die Wahrscheinlichkeit eines guten Überstehens der Operation vor, und ich glaube auch heute noch, sie wäre überstanden worden, wenn nicht unglücklicherweise ein febriler Verlauf (dessen Ursache mir nicht bekannt geworden ist) nach der Operation eingetreten wäre.

Da ich nun schon einmal mitten in die Frage der Therapie hineingeraten bin, will ich gleich fortfahren und sie zu Ende besprechen.

Ich habe bisher nur von der chirurgischen Behandlung bei Blutungen aus dem weiblichen Genitale gesprochen, weil die Verhältnisse hier am klarsten liegen und die Frage einer Operation am häufigsten aufgeworfen wird. Es ist aber selbstverständlich, daß ich die bei diesem Anlasse geltend gemachten Grundsätze auch bei jeder anderswoher erfolgenden und chirurgisch behebbaren Blutung für bindend halte. Mutatis mutandis wird also bei chronisch-rezidivierenden Haemorrhoidal- oder Magen-Darmblutungen im gleichen Sinne vorzugehen sein. Einige wenige Worte möchte ich im besonderen nur über die blutenden peptischen Magen- und Duodenalgeschwüre anfügen. Eine Einzelblutung gibt hier wohl nur dann eine Anzeige zu chirurgischem Eingreifen ab, wenn sie unmittelbar das Leben bedroht, was ja ziemlich selten ist und sich zumeist durch eine von Anfang an

zielbewußte medizinische Behandlung vermeiden läßt. Dagegen halte ich einen operativen Eingriff ohne allzulanges Zögern dann für geboten, wenn einerseits bei einer vielleicht nur geringgradigen Stenose in der regio pylorica ein blutendes Geschwürrezidiv auftritt, weil jede Stagnation des Mageninhaltes, sei sie auch noch so gering, geeignet ist die Superazidität aufrecht zu erhalten und zu steigern, welche ihrerseits im Vereine mit der gesteigerten Peristaltik gewiß der Geschwürheilung hindernd im Wege steht oder zu neuen Rezidiven Anlaß gibt. In solchen Fällen kann eine Gastroenterostomie selbst dann, wenn das Geschwür nicht am Pylorus oder im Duodenum sitzt, allein, ohne Entfernung des Geschwüres selbst die Heilungsaussichten wesentlich bessern, und jedenfalls wird sie auch einer durchgeführten Exzision des Geschwüres anzuschließen sein. — Eine ganz zwingende Anzeige zu operativem Eingreifen geben ferner jene Geschwüre, welche durch lange Zeit immer wieder bluten, insbesondere bei jeder Körpertätigkeit wieder zu bluten beginnen. Hier handelt es sich zumeist um tiefgreifende, kraterförmige oder auch flache Geschwüre, auf deren Boden in Schwielengewebe eingebettet ein oder mehrere arterielle Gefäßchen klaffen und eben durch das Schwielengewebe gehindert werden, sich zu retrahieren und dauernd zu thrombosieren. Ein ganz auffälliger, früher nicht vorhandener, andauernder Magenmeteorismus in Verbindung mit Singultus oder anderen Zeichen peritonealer Reizung sind manchmal wertvolle Anzeichen des bis gegen die Serosa reichenden Vorschreitens der Geschwürsbildung und fordern dann, namentlich eben bei gleichzeitig rezidivierenden Blutungen, zu schleunigem Eingreifen auf. Ich habe zwei Kranke mit solchen Erscheinungen, die sich nicht oder erst zu spät zur Operation entschlossen, an Verblutung zugrunde gehen sehen.

b) Medizinische Behandlung.

Ist eine chirurgische Behandlung des Grundleidens nicht möglich, so ist eben nach den Verhältnissen des Falles jene ursächliche Behandlung einzuleiten, welche am ehesten die Blutungen einschränken oder beseitigen kann, genau so, wie es bei der akuten Blutungsanaemie gefordert wurde. Das therapeutische Handeln wird dabei natürlich je nach der Art der Grundkrankheit und nach den besonderen Verhältnissen des Falles individualisierend verschieden sein können und müssen, und es ist ausgeschlossen, daß ich mich hier auf Einzelheiten einlasse, welche Sie ja aus den Vorlesungen über spezielle Pathologie und Therapie kennen müssen.

Neben der ursächlichen Behandlung darf aber auch die symptomatische nicht vernachlässigt werden. Sie kann einerseits beitragen zur Beschleunigung der vollkommenen Wiederherstellung nach erfolgter Blutstillung, andererseits spielt sie die Hauptrolle in jenen zahlreichen Fällen, in welchen die Krankheitsursache und die Quelle der Blutung nicht beseitigt werden kann. Hier hat sie die Aufgabe, alle sonstigen Schädlichkeiten fernzuhalten, welche die Widerstandskraft des Organismus ungünstig beeinflussen könnten, diese selbst nach Möglichkeit zu heben und auf solche Weise Besserungen, wenn auch nur vorübergehenden Charakters herbeizuführen und möglichst lange aufrecht zu erhalten, derart, daß sich das Markgewebe immer wieder erholen kann und daß damit die stets drohende Erschöpfung seiner Reaktionsfähigkeit zurückgedämmt wird, solange das überhaupt zu erzwingen ist.

Die größte Bedeutung kommt in dieser Hinsicht einer möglichsten körperlichen Schonung zu. Nicht nur, daß zumeist schon durch die Ruhe an sich die Blutungen in ihrer Stärke eingeschränkt werden, es wird durch sie auch gewiß einer vorzeitigen Erschöpfung sowohl des Herzens als des Markgewebes entgegengewirkt. Immer haben vorwiegend jene Anaemischen, welche trotz ihrer Anaemie körperlich tätig waren und manchmal schwere Arbeiten verrichten mußten, laute systolische Geräusche am Herzen und eine mehr oder minder starke Erweiterung beider Herzhälften, Erscheinungen, die sich dann auch bei der Rückbildung der Anaemie als äußerst hartnäckig erweisen und in ihrer Nachwirkung noch monate- und jahrelang bemerkbar sein können. Es handelt sich also hier um eine auch für die Zukunft der Kranken bedeutungsvolle Schädigung, deren Entstehung nach Tunlichkeit zu verhüten oder doch zu verzögern und deren Entwicklung einzuschränken in solchen Fällen eine Hauptaufgabe des Arztes sein muß. Ich habe Grund, dem Mangel an körperlicher Schonung auch eine Rolle für die Entstehung der Erschöpfungszustände des Markgewebes zuzusprechen; Arbeit bedeutet Abnützung, bedeutet Mehrverbrauch an Zellmaterial, so auch einen Mehrverbrauch an Elementen des myeloiden Systems. Ich muß also auch von diesem Gesichtspunkte aus bei allen anaemischen Zuständen auf die besondere Berücksichtigung der körperlichen Schonung dringen.

Erst in zweiter Linie kommt die medikamentöse Behandlung in Betracht, bezüglich welcher ich mich auch hier auf eine

Skizze der Grundsätze beschränken will, weil ich später bei Besprechung der Behandlung der Chlorose und der perniziösen Anaemie auf alle Einzelheiten ohnehin ausführlich eingehen muß. Ist ein Erschöpfungsbefund seitens des Markgewebes vorhanden oder ist auch ohne diesen die Erythrozytenzahl sehr beträchtlich unter die Norm gesunken, so ist neben möglichst vollkommener Körperruhe — ich bestehe immer zunächst auf Bettlage — in erster Linie Arsendarreichung zu empfehlen. In kleinen Dosen dürfte das Arsen doch zweifellos ein Reizmittel für das Markgewebe und speziell für den erythroblastischen Apparat darstellen, es dürfte also imstande sein, die Erythrozytenproduktion zu befördern. Unbedingt werden wir aber die Arsendarreichung von vorneherein mit der Verordnung von Eisen verbinden, weil wir ja annehmen dürfen, daß ein Mangel an haemoglobinfähigem Eisen die Ursache der auffälligen Blässe der neugebildeten Erythrozyten bei allen Anaemien des chlorotischen Typus ist und weil die alltägliche praktische Erfahrung lehrt, daß medikamentös eingeführtes Eisen imstande ist, die Haemoglobinbildung zu fördern, möge dies nun auf diesem oder jenem Wege geschehen. — Diese Verbindung von Arsen und Eisen im Vereine mit vollkommener Körperruhe und mit möglichst reichlicher Ernährung verwende ich solange, bis der etwa vorhanden gewesene Erschöpfungsbefund des Blutes geschwunden ist und sich die Erythrozytenzahl bis annähernd zur normalen Höhe oder selbst über diese hinaus erhoben hat. Ist dieser Zustand erreicht, so bleibt das Arsen weg und es wird nur Eisen allein solange weitergegeben, bis auch der Haemoglobingehalt der Norm wenigstens nahegerückt ist; dann kann jede weitere medikamentöse Behandlung ausbleiben. Die ursprüngliche Bettruhe habe ich dabei gewöhnlich schon wesentlich früher, sobald nur einmal eine lebhafte Marktätigkeit eingesetzt hat und der Kräftezustand ein günstiger geworden ist, durch einfache körperliche Schonung ersetzt, und eine gewisse Schonung lasse ich selbst nach Aussetzen jeder medikamentösen Behandlung nach Möglichkeit noch insolange einhalten, als der Herzbefund nicht ein völlig normaler ist.

Das bisher Gesagte gilt für die medikamentöse Behandlung in jenen Fällen, bei denen die Blutung zum Stillstande gebracht werden konnte. In jenen ungünstigen Fällen aber, wo eine vollkommene Blutstillung unmöglich und man einfach darauf angewiesen ist, rein symptomatisch vorzugehen, werden

wir natürlich zwar dieselben Grundsätze der Behandlung einzuhalten haben, deren Dauer und besondere Einrichtung aber läßt sich nicht von vorneherein festlegen, weil sie immer den Verhältnissen des Einzelfalles angepaßt werden muß. Betonen möchte ich nur noch, daß ich bei Anaemien immer nur kleine Arsendosen gebe, höchstens 3 mg Acidum oder Natrium arsenicosum in Pillenform oder höchstens 10 Tropfen der Fowlerschen Lösung pro die, weil ich meine, daß größere Dosen nicht nur nutzlos, sondern nach den in der Behandlung der Leukaemien gemachten Erfahrungen auch direkt als eine Schädigung für das Markgewebe zu betrachten sind, wenn sie als solche auch in erster Linie den leukoblastischen Markanteil treffen mögen.

Es bleiben mir jetzt nur noch einige Worte über die Diagnose und Prognose der chronischen Blutungsanaemien zu sprechen.

Diagnose.

In ersterer Hinsicht muß ich jetzt schon, wie später wieder bei jeder Art von Chloranaemie betonen, daß das Blutbild selbst für die Entstehungsart der Anaemie nicht charakteristisch ist und daß die Diagnose der Ätiologie und Pathogenese des anaemischen Zustandes nur durch den Zusammenhalt der klinischen Erscheinungen und des haematologischen Befundes, und mitunter auch so nur auf dem Wege der Ausschließung möglich ist. Höchstens kann einem erfahrenen Beobachter im Blutbilde eine besonders große Zahl gequollener, schwach polychromatischer und haemoglobinarmer Erythrozyten mit unregelmäßiger Farbstoffverteilung verdächtig erscheinen und die diagnostischen Erwägungen von vorneherein für die Annahme einer Blutungsanaemie beeinflussen. Aber ich möchte auch diesbezüglich sehr zur Vorsicht mahnen und bitten, niemals auf einen derartigen Befund allein hin eine Diagnose zu stellen. Denn ganz ähnliche Bilder finden sich auch bei schwereren Chlorosen und es ist immer sehr mißlich, auf einem bloß quantitativen Unterschiede eine Differenzialdiagnose aufzubauen. — Der sonstige Befund an Erythrozyten und Blutplättchen ist, wenn das Bild einmal den Typus der Choranaemie angenommen hat, durchaus uncharakteristisch. Und wenn dieser Typus noch nicht erreicht ist, dann handelt es sich eben nicht um eine chronische, sondern um eine akute oder subakute Blutungsanaemie, die allerdings das Anfangsstadium einer chronischen darstellen kann. In solchen Fällen wird entweder das vorher beschriebene

typische Bild einer leichten Form akuter Anaemie bestehen, oder aber es werden Übergangs- oder Kombinationsbilder entstehen, deren Deutung immerhin selbst für einen sehr erfahrenen Beobachter Schwierigkeiten bieten und nur mit Vorsicht zu geben sein wird. Es dürfte ja auch regelmäßig genügen, wenn das Blutbild selbst nur den Gedanken an eine in Entstehung begriffene Blutungsanaemie erweckt, weil es dann meistenteils mit Hilfe der klinischen Beobachtung gelingen wird, die volle Sicherung der Diagnose auf anderem Wege zu erzielen.

Ebensowenig wie das Erythrozytenbild kann der Leukozytenbefund als kennzeichnend für eine chronische Blutungsanaemie angesprochen werden. Er ist ja bei ihr, wie aus dem oben Gesagten klar hervorgeht, nichts weniger als gleichartig und beständig, sondern er wechselt je nach dem Stadium der Anaemie, je nachdem, ob gerade vorher eine schwere Blutungsattacke stattfand, und je nach dem Reaktionszustande des Markgewebes, wenn wir schon ganz absehen von der Möglichkeit, daß er ja auch durch das die Blutung bedingende Grundleiden beeinflußt sein kann. Im Anfange, wo das Bild noch mehr den Charakter der akuten Anaemie trägt, kann zeitweilig eine Leukozytose oder doch eine hochnormale Leukozytenzahl bestehen, später werden teils normale, teils subnormale Zahlen, entweder mit normalen Verhältniswerten der einzelnen Arten, oder aber mit relativer und absoluter Herabminderung der Granulozytenwerte, insbesondere jenes der Neutrophilen, zur Beobachtung gelangen, während die Lymphozyten normale oder selbst hochnormale absolute Zahlen und demgemäß sehr häufig wesentlich erhöhte Verhältniswerte aufweisen. Erst im Zustande weit vorgeschrittener Besserung der Anaemie pflegt es wieder zu hochnormalen Leukozytenzahlen oder selbst zu einem Hinausgehen über deren obere Grenze zu kommen, und dann sind auch, entsprechend der besonders lebhaften Marktätigkeit, die Granulozyten jeder Art wieder in überwiegender Anzahl zu finden.

In anderer Richtung entwickelte Leukozytenbefunde weist die reine chronische Blutungsanaemie nicht auf, beziehungsweise wenn solche andere Befunde bestehen, so gehören sie nicht der Anaemie als solcher zu, sondern sind abhängig von den der Blutung zugrundeliegenden Krankheitsvorgängen oder überhaupt von anderen Zuständen. Da läßt sich nun natürlich erst recht keine Regel aufstellen. Es kann durch die Grundkrankheit z. B. eine Leukozytose nicht nur neutrophilen,

sondern auch gemischten, neutrophil — eosinophilen oder überwiegend eosinophilen Charakters hervorgebracht werden, etwa bei Ankylostomiasis, oder es kann z. B. ein sublymphaemischer oder lymphaemischer Befund bestehen, wenn eben die Blutungen durch eine derartige Lymphomatose bedingt waren. In solchen Fällen kann der Leukozytenbefund zwar nicht zur Diagnose der Blutungsanaemie als solcher verwendet werden, wohl aber kann er in anderer Richtung Anhaltspunkte oder Beweise für die Art des der Anaemie zugrunde liegenden Krankheitsprozesses bieten.

Prognose.

Auch die Prognose der chronischen Blutungsanaemie ist viel weniger von deren Grad als von der Art der Grundkrankheit abhängig und von der Möglichkeit oder Unmöglichkeit, die Ursache der Blutungen endgültig zu entfernen. Darüber läßt sich hier weiter nicht sprechen. — Das Blutbild bietet am ehesten noch dann prognostische Anhaltspunkte, wenn ein Erschöpfungsbefund vorliegt. Denn dieser bedeutet in jedem Falle ein augenblickliches Darniederliegen der Knochenmarksfunktion, sagt uns aber nicht, ob dieses Darniederliegen ein vorübergehendes, also behebbares, oder ein endgültiges ist. Jedenfalls bedeutet ein Erschöpfungsbefund also die dringendste Indikation, wenn nur irgend möglich, sofort radikal blutstillend einzugreifen. Ist das möglich, so kann sich das Mark noch aus dem schwersten Erschöpfungszustande erholen, wenn es dazu auch ein halbes Jahr oder selbst ein ganzes brauchen sollte; ist es nicht möglich, dann ist schließlich ein vollkommenes Versagen der Markregeneration und ein tödlicher Verlauf der Anaemie nicht zu vermeiden. Über die Prognose eines solchen Erschöpfungszustandes kann also nicht der augenblickliche Befund allein, sondern nur eine längere klinische Beobachtung unter Einhaltung der denkbar günstigsten Besserungsbedingungen, die oben auseinandergesetzt wurden, entscheiden.

Nur bei alten Leuten wird man gut tun, von vorneherein jeden Erschöpfungsbefund auch nach Behebung der Blutung für sehr ernst zu halten, weil bei diesen doch besonders leicht ein völliges Versagen der Markfunktion eintreten kann; aber auch hier wird erst eine längere genaue Beobachtung die Entscheidung bringen.

Allgemeines über die Beziehungen zwischen Blutungs- und symptomatischen Anaemien.

Ich kann die Besprechung der reinen Blutungsanaemie nicht abschließen, ohne der vielfachen Beziehungen zu gedenken, welche diese Erkrankungsformen sowohl in pathogenetischer als in blutmorphologischer Hinsicht zu einer ganzen Reihe von Anaemien verschiedensten Grades besitzen, welche als Begleiterscheinungen wohlcharakterisierter primärer Erkrankungen auftreten und dementsprechend entweder als symptomatische, oder aber im gewöhnlichen Sprachgebrauche noch häufiger als sekundäre Anaemien bezeichnet werden.

Ich brauche, um Mißverständnisse auszuschalten, wohl nur auf jene Ausführungen hinzuweisen, welche ich der Berechtigung oder Nichtberechtigung einer solchen Namengebung in der allgemeinen Besprechung der Anaemien bereits gewidmet habe. Wir sind uns also völlig dessen bewußt, daß in Wirklichkeit a l l e Anaemien symptomatisch sind, und daß wir nur diese Bezeichnung auch i m e n g e r e n S i n n e speziell für die eben gekennzeichneten Formen gebrauchen.

Selbst in diesem engeren Sinne sind ja nun schon die meisten akuten und insbesondere die sämtlichen chronischen Blutungsanaemien als vollgültige Vertreter der Sippe der symptomatischen Anaemien anzusprechen, und ihre Sonderstellung und gesonderte Abhandlung ist nur zu rechtfertigen durch die sonst nirgends derart auf der Hand liegende Reinheit der Pathogenese, und dementsprechend durch die Klarheit, mit welcher sich die Einzelheiten des Blutbildes aus den ursprünglichen krankhaften Vorgängen ableiten lassen. Bei den anderen symptomatischen Anaemien ist die Pathogenese nicht immer so klar zu übersehen; mitunter wirken mehrere Faktoren für ihr Zustandekommen zusammen, mitunter bleibt überhaupt der Mechanismus ihrer Entstehung teilweise oder gänzlich ungeklärt. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß gerade bei den häufigsten symptomatischen Anaemien kleinere und größere einmalige und namentlich aber immer wiederkehrende kleinste Blutverluste eine ganz hervorragende Rolle spielen, über deren Bedeutung gegenüber anderen etwa in Betracht kommenden Faktoren man sich nur noch nicht vollkommen klar geworden ist.

Ich habe gerade in dieser Hinsicht schon oben mit allem Nachdrucke darauf hingewiesen, daß latente, immer wieder-

kehrende kleine Blutungen eine meiner Überzeugung nach ganz ausschlaggebende Rolle für das Zustandekommen der großen Mehrzahl aller Karzinomanaemien spielen. Und dennoch wäre es gewiß verfrüht und, wie ich glaube, auch wirklich unrichtig, wollte man die Karzinomanaemien in Bausch und Bogen den Blutungsanaemien zurechnen. Wir müssen doch immer noch an dem Gedanken festhalten, daß derart pathologisch wuchernde Zellkomplexe auch Stoffwechselprodukte liefern können, die dem normalen Haushalte des Organismus fremd sind und als Gifte wirken, und daß diese Giftstoffe auch imstande sein können, einerseits auf die Blutbildung im Markgewebe schädigend zu wirken, andererseits eine vermehrte Zerstörung von Blutkörperchen inner- und außerhalb des Kreislaufes, aber innerhalb des Körpers herbeizuführen. Tatsächlich liegen ja Beobachtungen vor, welche derartige Einwirkungen wenigstens wahrscheinlich machen; es ist aber noch vollkommen ungeklärt, inwieweit solche Giftwirkungen für den Grad und die Morphologie der Karzinomanaemien de facto in Betracht kommen. Es liegen jedoch beim Karzinom auch noch andere Möglichkeiten einer anaemisierenden Schädigung vor: Erstens bei Karzinomen des Verdauungstraktes die Möglichkeit, daß durch schwere Schädigung der Nahrungszufuhr und Nahrungsausnützung eine Verarmung des Körpers an solchen Substanzen erfolgt, welche zur normalen Blutbildung notwendig sind, und zweitens noch die Möglichkeit, daß das Karzinom selbst durch metastatische Tumorbildung im Gewebe der Blutbildungsorgane, sei es bloß mechanisch, sei es zum Teile auch toxisch eine Herabsetzung oder eine qualitative Schädigung der Blutbildung herbeiführt.

Ähnlich steht es bei der Ankylostomum-Anaemie, von der ebenfalls schon früher die Rede war. Auch hier scheint es mir keinem Zweifel zu unterliegen, daß die Hauptursache der Anaemie in den Blutverlusten zu suchen ist, welche die blutsaugenden Parasiten bei der langen Anwesenheit oft einer ganz unglaublichen Anzahl hervorrufen. Aber die Anwesenheit der Parasiten im Darme führt sicher auch noch zu toxischen Schädigungen, wofür die ganz konstante Bluteosinophilie ein Beleg zu sein scheint; ob diese Giftwirkungen allerdings die Bildung der Erythrozyten zu schädigen oder ihren beschleunigten Abbau zu bewirken vermögen, das ist noch eine ganz offene Frage, aber wir müssen auch mit dieser Möglichkeit rechnen. Ganz

ähnlich stehen die Dinge bei den allerdings seltenen und dann regelmäßig geringgradigen Anaemien, welche andere Wurmparasiten gelegentlich hervorzurufen vermögen. Durchaus anders dürfte sich nur die durch den breiten Bandwurm erzeugte Anaemie verhalten, deren morphologische Charaktere allein schon für eine ausschließliche oder doch weitaus überwiegende Wirksamkeit haemolysierender Vorgänge sprechen. Bei dieser Erkrankungsform scheinen also Blutverluste überhaupt keine Rolle zu spielen.

Auch bei den übrigen Formen der symptomatischen Anaemien tritt der Blutverlust niemals mehr in so beherrschender Weise hervor wie bei den zuerst besprochenen; in geringerem Maße aber sehen wir ihn doch immer und immer wieder wirksam werden, so daß wir sagen können: Es gibt nur wenige sekundäre Anaemien, bei denen die Mitwirkung von Blutverlusten ganz außer Betracht bleibt. Nehmen wir nur das große Kapitel der Infektionskrankheiten vor. Allerdings spielen wenigstens bei den akuten Infektionen anaemische Befunde zumeist keine hervorragende Rolle; wo sie aber Bedeutung erlangen, dort handelt es sich doch wieder im wesentlichen um zwei Ursachen: entweder um eine mehr minder stürmische Haemolyse, wie bei manchen schweren septischen Erkrankungen oder schweren Malariainfektionen, oder um eine mit der Grundkrankheit im Zusammenhange stehende Blutung, z. B. Darmblutung oder Nasenbluten beim Typhus, Lungenblutungen bei der Tuberkulose, Genitalblutungen bei der puerperalen Sepsis, haemorrhagische Ergüsse bei Entzündungen in Rippenfell, Bauchfell und Herzbeutel, Blutverluste durch den Darm bei Dysenterie und anderen akut-haemorrhagischen Enteritiden, Blutverluste durch die Harnwege bei akuten und chronischen Nephritiden, Blutungen in die Haut und die Schleimhäute oder die Leibeshöhlen wieder bei septischen Erkrankungen und den ihnen z. T. verwandten haemorrhagischen Diathesen u. s. w.

Wir sehen also, daß Blutverluste in der Pathologie der anaemischen Zustände fast allerorts irgend eine Rolle spielen können, und dort, wo ihre Rolle eine hervorragende oder ausschlaggebende ist, werden sie auch auf den morphologischen Charakter der betreffenden Blutbilder von hervorragender oder ausschlaggebender Bedeutung sein. Wir werden also dem oben geschilderten Bilde der akuten oder subakuten und der chronischen Blutungsanaemie in verschiedener Reinheit und

verschiedengradiger Trübung durch anderweitige Einflüsse im folgenden noch häufig begegnen und ich werde mich dann immer auf das hier Auseinandergesetzte beziehen können. Da aber doch für die Einzelbesprechung der meisten symptomatischen Anaemien auch noch andere Grundlagen erforderlich sind, will ich diese jetzt noch verschieben, bis ich die sonst noch existierenden pathogenetischen Anaemie-Einheiten erörtert habe, um dann einheitlicher vorgehen zu können.

Unsere nächste Aufgabe wird also die Besprechung der zwei Grundtypen der fälschlich so genannten «primären» Anaemien sein: der Chlorose einerseits und der Blutgift- und haemolytischen Anaemien mit Einschluß der Perniziosa andererseits. Erst dann soll eine zusammenfassende Schilderung der wichtigsten Typen der «symptomatischen» Anaemien folgen.

Die Bleichsucht (Chlorose).

29. Vorlesung.

(I. Begriffsbestimmung, Vorkommen und Entstehung der Chlorose; ihre Beziehungen zu anderen Krankheiten und zu Konstitutionsanomalien.)

Als Bleichsucht oder Chlorose bezeichnen wir jene klinisch und haematologisch in der Hauptsache durch das Bild einer verschiedengradigen Chloranaemie gekennzeichnete Erkrankung, welche sich beinahe ausschließlich beim weiblichen Geschlechte ohne Mitwirkung anderer sonst zu gleichartigen Anaemien führender Ursachen unter dem herrschenden Einflusse der Pubertätsentwicklung während dieser oder im Anschlusse an sie in hiefür disponierten Individuen entwickelt.

Ich habe es in dem vorstehenden Satze versucht, den Inhalt des Begriffes «Chlorose» möglichst kurz zu umschreiben, verhehle mir aber nicht die Mängel dieses Versuches und bin mir bewußt, auch durch diesen Satz keine Definition des Krankheitsbegriffes gegeben zu haben. Eine eigentliche Definition unserer Krankheit können wir überhaupt heute noch nicht geben, weil uns ein wirklich klarer und sicherer Einblick in das Wesen der Triebkräfte, welche sie erzeugen, noch mangelt und wir diesbezüglich noch zu sehr auf Vermutungen und Hypothesen angewiesen sind. Vollkommen befriedigt hat noch keine der bisher ausgesprochenen Meinungen. Wir müssen uns

also vorläufig im wesentlichen an die Registrierung von Tatsachen halten, wenn wir das Krankheitsbild der Chlorose umgrenzen wollen, mögen wir auch den inneren Zusammenhang und die Pathogenese der einzelnen tatsächlichen Erscheinungen durchaus nicht immer kennen. Von diesem Standpunkte ging die obige Umschreibung des Krankheitsbegriffes aus, und ich glaube am besten zu tun, wenn ich gleich jetzt eine etwas ausführlichere Erläuterung jenes einleitenden Satzes gebe.

Zunächst geht aus ihm hervor, daß ich mit der überwiegenden Mehrzahl aller unser Gebiet bearbeitenden Autoren die Bleichsucht für eine wirklich gut umschriebene Krankheit sui generis, nicht bloß für einen klinischen Symptomenkomplex halte, der unter verschiedenen ursächlichen Bedingungen zustandekommen könne. Es ergibt sich aus ihm des weiteren, daß nicht allein in der Chloranaemie, welche allerdings das Symptomenbild beherrscht, das Wesen der Chlorose zu sehen ist, denn eine Chloranaemie ganz gleicher Art kommt auch unter ganz anderen Verhältnissen vor, sie ist an sich vollkommen uncharakteristisch. Nur das Auftreten dieser selbst uncharakteristischen Chloranaemie unter den ganz bestimmten Bedingungen, die oben angeführt wurden, berechtigt zu der Diagnose einer Chlorose. Diese Bedingungen machen also einen untrennbaren und wesentlichen Bestandteil des Krankheitsbegriffes aus, und die wesentlichste dieser Bedingungen ist, daß sich die chlorotische Anaemie ohne eine der sonst für ihr Entstehen in Betracht kommenden Ursachen während der Pubertätszeit oder im Anschlusse an diese, und zwar unter dem beherrschenden Einfluß der Pubertätsentwicklung geradezu ausschließlich beim weiblichen Geschlechte entwickelt.

Das ist der springende Punkt, den schon v. Noorden *) in seiner Bearbeitung unserer Krankheit vor 15 Jahren in klaren Worten herausgehoben hat und über den wir auch heute trotz mancher einschränkenden Erfahrungen nicht hinweggehen können, wenn wir nicht die Diagnose der Bleichsucht zu einer Sache der Willkür machen und damit dem Krankheitsbilde selbst jede Berechtigung der Selbständigkeit nehmen wollen. Die einschränkenden Erfahrungen, von denen ich eben sprach, bedeuten nur die Ausnahmen, welche die im einleitenden Satze zum Ausdrucke gebrachte Regel bestätigen, und es

*) Die Bleichsucht, Nothnagels Handbuch, Bd. 8. 2. Teil. 1897.

wird jederzeit der sorgfältigsten und allseitigen Begründung bedürfen, wenn man die Berechtigung dartun will, einen Fall außerhalb dieser Regel als Chlorose anzusprechen.

*

Die Regel fordert also vor allem, daß die Krankheit beinahe nur beim weiblichen Geschlechte vorkommt.

Virile Chlorose.

Von verschiedenen Seiten ist zwar auch auf das Vorkommen einer männlichen Chlorose hingewiesen worden und es liegen ganz ernsthaft gemeinte diesbezügliche Mitteilungen vor, die aber doch ausnahmslos einer berechtigten Kritik nicht standzuhalten vermögen. Kahane[1]) hat in seiner Abhandlung die älteren dieser Beobachtungen meiner Ansicht nach mit vollem Rechte zurückgewiesen und sowohl v. Noorden als Naegeli[2]) erklären, daß sie selbst über keine einzige Beobachtung verfügen, welche nur mit Wahrscheinlichkeit als männliche Chlorose gedeutet werden müßte; und dabei verfügt doch v. Noorden über die stattliche Anzahl von etwa 260 Krankheitsgeschichten weiblicher Chlorose. Hayem[3]) allerdings steht auf einem anderen Standpunkte, er hebt das Vorkommen der Chlorose bei jungen Männern direkt hervor, besonders unter schlechten Lebensbedingungen, bei intensiver geistiger Arbeit in abgeschlossenen Räumen und bei Masturbanten.

Das sind allerdings Bedingungen, welche für die Echtheit seiner virilen Chlorosen einzunehmen nicht besonders geeignet erscheinen, umsoweniger, als Hayem sagt, die Anaemie sei zunächst nur geringgradig, der Färbeindex relativ hoch (nicht unter 0.65), und therapeutisch genüge häufig die Besserung der äußeren Verhältnisse, Kreidetherapie, Gymnastik; auch gebe Arsen oft bessere Resultate als Eisen. Trotzdem sind das noch die besten Mitteilungen über dieses Gebiet, so wenig wir ihnen auch zu vertrauen vermögen. Sonst berichtet über derartige Fälle noch Ossent[4]) aus der Leipziger Klinik, welcher acht männliche Chlorosen unter 181 Fällen anführt: es fehlen aber alle Belege, um die Berechtigung dieser Diagnose prüfen zu können. Ebenso spricht Grawitz[5]) von dem

[1]) Die Chlorose. Wiener Klinik, 1900 (Urban & Schwarzenberg).
[2]) Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig. 1908 (Veit & Co.).
[3]) Du sang. Paris 1880. G. Masson.
[4]) Dissertat., 1892. zit. nach v. Noorden.
[5]) Lehrbuch. 3. Auflage.

unzweifelhaften Vorkommen typischer Chlorose bei jungen Männern, ohne Beispiele anzuführen.

Wir können heute aber überhaupt nur Fälle in Rechnung ziehen, welche nicht nur klinisch tadellos beobachtet sind, sondern auch haematologisch einwandfreie Befunde aufweisen, und wenn wir diesen strengen und nüchternen Maßstab anlegen, so müssen wir tatsächlich bekennen, daß eigentlich keine einzige der älteren Beobachtungen von angeblich männlicher Chlorose unseren heutigen Anforderungen entspricht. Vielleicht steht es mit vereinzelten Mitteilungen der neuesten italienischen Literatur besser, aber ich habe nur ein kurzes Referat über eine Beobachtung von Ferrari*) aus der medizinischen Klinik von Modena zur Verfügung, in welchem der Blutbefund und Verlauf nicht wiedergegeben ist. Es handelt sich um einen jungen Mann im Pubertätsalter, mit infantilem Genitale und auch sonst kindlichem Habitus, welcher die Erscheinungen der Chlorose aufwies, wie sie bei Mädchen vorkommen. Ferrari erwähnt auch zwei identische Fälle von Monari und einen Fall von Fornaroli.

Trotzdem ich mir also über diese neueren Beobachtungen ein eigenes Urteil nicht zu bilden vermag, kann ich aber doch nicht auf dem das männliche Geschlecht ganz ausschließenden Standpunkte v. Noordens und Naegelis stehen, weil ich selbst einen Fall beobachtet habe, der eine andere Deutung als die einer männlichen Chlorose meines Erachtens nicht zuläßt. Ich habe diesen Fall, weil ich an das Vorkommen einer männlichen Chlorose damals nicht glaubte, ursprünglich um jeden Preis anders aufzuklären gestrebt, kam aber schließlich zu keinem anderen Ergebnisse, als daß es sich da wirklich um eine echte Bleichsucht handeln müsse. Die Aufschreibungen der Krankheitsgeschichte weisen zwar beträchtliche Lücken auf, doch läßt sich immerhin aus ihnen ein ganz brauchbares Bild des Falles gewinnen, und ich gebe daher gleich hier eine Skizze von ihm.

Franz Z., ein 15jähriger Bäckerlehrling, wurde auf meine Abteilung am 1. II. 1906 aufgenommen und machte folgende Angaben über die Vorgeschichte seiner Krankheit: Er stammt aus gesunder Familie, hatte als Kind Fraisen und will fünfmal „Lungenentzündung" gehabt haben. Sonst war er gesund bis zu Anfang November 1905. Damals erkrankte er ganz allmählich unter Übelkeiten, Ohnmachts- und Schwindelanwandlungen, die immer nur beim Gehen oder beim

*) Ref. Fol. haem., Bd. 9., Heft 3.

Übergange von liegender zu aufrechter Haltung auftraten; er klagte oft über Magendrücken, das ohne jede Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ganz unregelmäßig, auch während des Schlafes auftrat und auf warme Umschläge immer besser wurde; er erbrach auch hie und da, aber nur wässerigen Schleim, niemals Blut. Bei körperlicher Anstrengung, besonders beim Treppensteigen verspürte er bald eine allgemeine Schwäche, bekam kurzen Atem, hie und da Schmerzen in der linken Brustseite, außerdem Kopfschmerzen und Ohrensausen und es stellte sich eine von Tag zu Tag zunehmende Bleichfärbung der Haut ein. Bis vor drei Wochen bestand Stuhlverstopfung, niemals Teerstühle; seit Gebrauch eines ihm ambulatorisch verordneten Medikamentes ist der Stuhl regelmäßig. Abgang von Würmern wurde nie bemerkt. Keinerlei Anhaltspunkte für Potus oder Lues.

B e f u n d: Der junge Mann ist mittelgroß, von zartem Knochenbau, mit gut entwickelter Muskulatur, wenig Fettpolster. Gewicht 58 kg. Ausgesprochene Blässe der Haut und der Schleimhäute ohne gelbliche Tönung. Kein Ödem. Temperatur während der ersten Woche des Spitalsaufenthaltes teils normal, teils bis 37.5° und selbst einmal bis 37.8° erhöht; später im Februar nur ausnahmsweise bis 37.1 oder 37.2°, von März an überhaupt stets unter 37.0°. — Schädel, Augen, Hirnnerven ohne Befund. Keine Tonsillenhypertrophie, keinerlei Drüsenschwellungen. Genitale gut entwickelt, keine Struma, keine manubriale Dämpfung. Thorax lang, etwas schmal, die rechte Hälfte etwas flacher und bei der Atmung etwas zurückbleibend. Die Lungenperkussion ergibt besonders über den Spitzen beiderseits vorne und rückwärts vollkommen hellen Schall, auch sonst überall, nur rechts vorne unten eine 1 Querfinger breite relative Dämpfung. Auskultatorisch in den oberen und mittleren Teilen der Lunge ganz reines Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche, basal etwas rauhes Atmen und rechts vorne unten am Leberrande Knisterrasseln. Die Herzdämpfung beginnt schon am unteren Rande der zweiten Rippe, die Spitze steht im vierten linken Interkostalraume, $1\frac{1}{2}$ Querfinger auswärts der Mamillarlinie; nach rechts ist die Herzdämpfung nicht vergrößert. Es findet sich an der Spitze und der Pulmonalis und am linken Rande der Herzdämpfung ein lautes, langgezogenes systolisches Geräusch neben dem ersten Ton, während an der Trikuspidalis, an der Aorta und über dem Sternum überhaupt nur mehr eine Andeutung davon zu hören ist. Beide zweiten Töne sind laut, der an der Pulmonalis etwas lauter als jener an der Aorta. Herzaktion regelmäßig, beschleunigt, 96—100 in der Minute, labil; die peripheren Gefäße von ausreichender Weite und gut gefüllt. Blutdruck in der Radialis (Tonometer nach Gärtner) 100 mm Hg; leichte Dikrotie. In der Vena jugularis lautes Nonnensausen. — Bauch im Niveau des Thorax. Plätschern in der Magengegend bis gegen den Nabel herab, wo auch die perkutorische untere Magengrenze steht. Leber weich, der untere Rand rechts mamillar 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Milz bei rechter Schräglagerung gerade unter dem Rippenbogen fühlbar, weich. Die beiden Nieren sind nicht zu tasten. Sonst im Abdomen nicht der mindeste abnorme Befund. — Im Harne weder Eiweiß noch Zucker, noch Urobilin oder Blut, auch Indikan ist nicht vermehrt. Im Stuhle, der makroskopisch normale Beschaffenheit zeigt, weder Parasiten, noch Parasiteneier, noch Blut nachweisbar. — Patellarreflexe lebhaft.

Das Blut wurde anfänglich nicht von mir selbst genauer untersucht, ich sah nur die Ausstrichpräparate an und überzeugte mich, daß es sich um ein klassisches Chloranaemiebild ohne jede Besonderheit handle. Zahlenmäßig bestimmt

wurde in verläßlicher Weise nur am 9. II. 1906 der Haemoglobingehalt mit 43% (parallele Bestimmungen nach Fleischl und nach Sahli). Eine am gleichen Tage von einem mindergeübten Herrn gemachte Erythrozytenzählung erscheint mir nicht als verläßlich. Es wurden 2,776.000 Erythrozyten gezählt, was bei 43% Haemoglobin einen Färbeindex von 0.77 ergeben würde; nach dem morphologischen Blutbilde ist aber der Färbeindex ganz gewiß wesentlich niedriger, die Erythrozytenzahl war also offenkundig höher. Wir können demnach als sicher nur annehmen, daß es sich um ein typisches chloranaemisches Bild mit 43% Haemoglobin handelte.

Abgesehen von den schon angeführten Stuhluntersuchungen wurde noch der Gedanke lebhaft erwogen, ob es sich nicht um eine tuberkulöse Lungenerkrankung handeln könne. Der wiederholtest aufgenommene klinische Lungenbefund blieb immer vollkommen negativ. Am 8. II. wurde dann zuerst nur 0.0001 Alt-Tuberkulin eingespritzt, ohne eine Reaktion zu erzeugen, dann aber am 11.II. infolge eines Mißverständnisses gleich 0.003, das zehnfache der von mir gewollten Dosis. Darauf trat nun am 12.II. eine stürmische Reaktion mit Fieber bis 39.8° auf, der Lungenbefund zeigte aber nicht die mindeste Änderung. Die Leukozytenzahl betrug auf der Höhe der Reaktion 7900 mit 17.5% Lymphozyten, am nächsten Tage bereits nur mehr 5000 und am 14. II. nur 4200 Leukozyten mit 30% Lymphozyten. Für irgend einen tuberkulösen Herd ergaben sich auch bei weiterer wiederholtester Untersuchung keinerlei Anhaltspunkte. — Bei Bettruhe waren die Magenbeschwerden des Patienten in wenigen Tagen verschwunden, das Gewicht nahm bis zum 19. II. um 1.4 kg zu. Vom 21. II. ab wurden dem Kranken nun täglich 3 Pillen von je 0.001 Acid. arsenic. mit 0.03 Berberin. sulfur. verabreicht. Der Kranke nahm dabei bis zum 2. IV. um weitere 2.6 kg zu, die Herzdämpfung ging bei der Ruhelagerung bis zur linken Mamillarlinie zurück, das systolische Geräusch blieb aber sehr deutlich bestehen, ebenso das Nonnensausen und die auffällige Blässe. — Am 30. III. machte ich nun selbst eine vollständige Blutuntersuchung, und diese ergab:

R. = 4,496.000, Hb. (Sahli corr.) = 50 — 51%, FJ. = 0.56; W. = 5800, davon sind: Pol. Neutr. = 52.6%, Eos. = 2.3%, Mz. = 1.3%, Plz. = 0.2%, Gr. E. = 11.5%, Ly. = 32.1% = 1860 im mm³. Dabei das morphologische Bild das einer gewöhnlichen Chloranaemie und, wie jetzt ausdrücklich von mir diktiert wurde, „von dem einer Chlorose nicht zu unterscheiden".

Da also bei zweimonatlichem Aufenthalte auf der Abteilung, bei größter Ruhe, guter Ernährung und Arsendarreichung der Blutbefund sich nur verschwindend gebessert hatte (Haemoglobinzunahme im ganzen 8%), und da die klinische Beobachtung absolut keine Ursache für die hartnäckige Chloranaemie ergeben hatte, war schließlich der Gedanke nicht mehr zurückzuweisen, daß es sich doch um eine echte Chlorose bei einem jungen Manne handeln könne, und ich entschloß mich deshalb, gewissermaßen als diagnostisches Adjuvans eine Eisentherapie zu verordnen, und zwar Ferroplasma, von dem anfänglich 2, später 3 Kapseln täglich gegeben wurden. Und tatsächlich trat von diesem Augenblicke an ein ganz verblüffender Umschwung ein. Das Aussehen des Patienten besserte sich zusehends, er wurde lebendiger, frischer; am 17. IV. war bereits der Haemoglobingehalt auf 63% nach Fleischl-Miescher gestiegen (Erythrozyten nicht gezählt), das Gewicht nahm im Verlaufe eines weiteren Monates noch um 3 kg zu und am 1. V. bereits konnte der Pat. bei blühendem Aussehen als geheilt entlassen werden. Der Blutbefund am 28. IV. war folgender gewesen:

R. = 5.056.000, Hb. (Fl.-M.) = 82—83% (Sahli corr. =80—81%), FJ. = 0.81; W. = 6920, davon sind: Pol. Neutr. + Eos. = 61.00%, Mz. = 0.48%, Plz. = 0.48%, Gr. E. = 4.33%, Ly. = 33.71% = 2330 im mm³. —

Ganz normal war ja also das Blutbild noch nicht, es war auch morphologisch noch die Chloranaemie zu erkennen, aber der Fortschritt speziell der Haemoglobinbildung in dem Monate der Eisenbehandlung war so wunderbar, wie wir das wohl niemals außer bei Chlorosen sehen, und auch da nur bei solchen, die für die Behandlung gut vorbereitet waren (durch Ruhe und Überwindung eines etwaigen Erschöpfungszustandes). Diese Eisenwirkung bestärkte mich damals in der schon einen Monat früher ausgesprochenen Vermutung, daß es sich bei genauer Überlegung aller Möglichkeiten um nichts anderes als um eine virile Chlorose handeln könne, und ich schrieb als Diagnose auf die Krankheitsgeschichte: „Chloranaemie vom haematologischen und klinischen Typus einer echten Chlorose, ohne irgendwelche Organerkrankung, gegen Arsen refraktär, auf Eisen rasch geheilt".

Der Kranke kam seither noch zweimal wegen vorübergehender Störungen auf der Abteilung zur Aufnahme, das erstemal 10 Tage lang im November 1907 wegen akuter Gastritis, das zweitemal 6 Tage lang wegen einer akuten Bronchitis. Es waren keine anaemischen Erscheinungen mehr aufgetreten und die beidemale vorgenommene Blutuntersuchung ergab: am 22. I. 1907: R. = 5,288.000, Hb. (Fl.-M.) = 90% und am 31. III. 1911: R. = 5,470.000, Hb. (Fl.-M.) = 110%, FJ. = 1.0. —

Die allerschlimmsten Zweifler werden auch in diesem Falle vielleicht noch Einwände machen. Der einzige, der mir als möglich erscheint, ist der, daß doch in den Monaten vor der Spitalsaufnahme verborgen gebliebene Blutverluste etwa von einem Ulcus ventriculi oder duodeni aus stattgefunden haben könnten, welche schon aufgehört hatten als der Kranke zur Spitalsaufnahme kam, daß also der ganze Zustand als eine chronische Blutungsanaemie zu deuten sei. Ich habe diese Möglichkeit selbst nach allen Richtungen hin erwogen, da ich ja selbst damals an das Vorkommen einer virilen Chlorose nicht glaubte, mußte sie aber doch fallen lassen. Zunächst spricht der ganze klinische Verlauf, die Reihenfolge und Art der auftretenden Symptome dagegen. Die Magenerscheinungen wurden erst im Laufe der sich steigernden anaemischen Beschwerden beträchtlicher und waren, als der Patient ins Spital kam, gerade auf der Höhe, ohne irgend einen ulcusverdächtigen Charakter aufzuweisen.

Sowie der Kranke aber nur einige Tage ruhig im Bette gelegen hatte, waren die Magenbeschwerden verschwunden und das anfangs verordnete Eucain konnte ausgesetzt werden — geradeso, wie ich das oft und oft bei den manchmal erschreckenden Magenstörungen chlorotischer Mädchen gesehen habe. Auch

war eben gerade zu Beginn der Spitalsbeobachtung kein Blut im Stuhle. Aber, wenn man schon das alles vernachlässigen will, wie kann man es erklären, daß die vermeintliche Blutungsanaemie bei zweimonatlicher Bettruhe und siebenwöchentlicher Arsenbehandlung sich trotz Fehlens weiterer Blutverluste nur verschwindend besserte und dann bei Eisenanwendung mit einemmale rapid zurückging? Ein derartiges Verhalten habe ich bei meinen großen Erfahrungen über Blutungsanaemien niemals beobachten können; diese reagieren vielmehr, wenn die Blutung gestillt ist und eine zweckmäßige Behandlung eingeleitet wird, namentlich dann, wenn kein Erschöpfungsbefund besteht (der fehlte hier!), ziemlich prompt; und das Eisen scheint zwar ihre Rückbildung zu befördern, aber eine direkt zauberhafte Wirkung wie in unserem Falle übt es niemals.

Ich glaube also vollauf im Rechte zu sein, wenn ich den hier beschriebenen Fall als virile Chlorose auffasse und das ausnahmsweise Vorkommen solcher Zustände damit für erwiesen erachte. Es liegt mir auch noch eine Krankheitsgeschichte eines 14jährigen jungen Mannes mit hypoplastischem Genitale vor, welcher im Jahre 1906 auf der Klinik Neusser beobachtet wurde und nur als virile Chlorose aufgefaßt werden kann, welche Diagnose auch Hofrat v. Neusser stellte. Ich verzichte auf die Wiedergabe der Krankheitsgeschichte, da ich den Kranken selbst nicht sah. — Aber wie gesagt, die Ausnahme bestätigt die Regel, und es wird auch in Zukunft kaum eine Diagnose schwerer fallen als gerade diese.

*

Spätchlorose.

Die zweite Forderung der Regel ist, daß die Krankheit ihre ersten Erscheinungen zur Zeit der Pubertätsentwicklung oder im Anschlusse an diese zeigen soll.

Auch diese Regel wird im allgemeinen mit geradezu erstaunlicher Regelmäßigkeit eingehalten. Aus den ziemlich großen Statistiken, welche v. Noorden mitteilt, ergibt sich, daß die weit überwiegende Mehrzahl aller Chlorosen in Deutschland, Frankreich und England zwischen dem 14. und 20. Jahre beginnt. Sehr selten sind die Fälle unterhalb 14 Jahren (bei v. Noorden von 242 nur 6) und die jenseits des 23. Jahres (ebendort 3), während zwischen dem 20. und 25. Jahre noch etwa ¼ der Fälle erkrankt. In südlichen Ländern mit früh-

zeitiger Geschlechtsentwicklung werden sich gewiß die Zahlen noch ganz beträchtlich nach unten verschieben.

Sehr selten ist es, daß eine Chlorose noch jenseits des 24. Jahres beginnt, doch kommen solche Fälle zweifellos vor. Besonders Hayem berichtet über Fälle von «Chlorose tardive», welche sich im Alter von 28—30 und selbst 35 Jahren entwickelten, manchmal bei Frauen, die schon früher einen Bleichsuchtanfall überstanden hatten; und nach Hayem bringt Rieder*) 3 Fälle, welche sich im Alter von 36—42 Jahren entwickelten. Wie Hayem schon andeutet und auch Kahane hervorhebt, muß man in solchen Fällen immer den Verdacht haben, daß es sich um spät eintretende Rezidiven einer schon einmal während der Pubertätszeit durchgemachten Chlorose, die vielleicht geringgradig war und übersehen wurde, handeln könne; denn Rezidiven treten tatsächlich bei der Chlorose sehr häufig auf. Allerdings sind auch sie fast ausnahmslos an die Zeit bis zum 30. Lebensjahre geknüpft, und v. Noorden führt unter 149 Fällen (welche alle von den 242 Fällen seiner Statistik an Rezidiven erkrankten) nur einen an, der über 30 Jahre alt war. Ich selbst habe einen Fall eines Rezidivs im Alter von 33 Jahren nach 14jähriger rezidivfreier Pause beobachtet.

Klimakterische Chlorose.

Eine besondere Beachtung unter den spät auftretenden Chloroseformen würden jene Fälle verdienen, welche als klimakterische Chlorose beschrieben worden sind, von Hayem sowohl als von Biernacki**). Es scheint sich bei den Beobachtungen des letzteren allerdings zum Teile um sekundäre Anaemien nach Menorrhagien gehandelt zu haben, aber Hayem schaltet bei seinen Beobachtungen gerade die Fälle mit verstärkten Blutungen aus und sieht in den übrigen gewissermaßen klimakterische Rückfälle bei Frauen, die eine Pubertätschlorose durchgemacht hatten. — Und gerade dieser Gedanke, daß unter ganz besonderen Verhältnissen bei offenbar disponierten Frauen die klimakterische Rückbildung der Geschlechtsdrüsen die gleiche Schädigung setzen könne, wie in diesen selben oder in anderen Fällen die Entwicklung der Geschlechtsorgane während der Pubertätszeit, erscheint mir einer ernsten Beachtung wert. Da müssen aber doch noch ganz unzweifelhafte neue Fälle vorliegen, ehe man überhaupt etwas sagen kann. An ganz einwandfreien Beobachtungen, welche alle in Betracht

*) Münchner med. Wochenschr., 1893, Nr. 12.
**) Wiener med. Wochenschr., 1897, Nr. 8—11.

kommenden Punkte ausführlich berücksichtigen würden, fehlt es leider in der Chloroseliteratur speziell bezüglich dieser anscheinenden Ausnahmsfälle ganz gründlich. Ich verfüge selbst über einen Fall, welchen ich nicht anders denn als klimakterische Chlorose auffassen kann ; doch ist die Beobachtung, welche aus der Privatpraxis stammt, noch nicht abgeschlossen und zu unvollkommen und lückenhaft, als daß ich einen durchaus zwingenden Beweis für meine Meinung beizubringen vermöchte.

Es handelt sich um ein anscheinend früher nicht chlorotisch gewesenes Fräulein, das im Alter von 46 Jahren — 1 Jahr bevor ich sie sah — mit den klinischen Erscheinungen einer Chlorose erkrankte, ohne irgendwelche abnorme Blutungen gehabt zu haben, und das auch haematologisch das Bild einer leichten Chlorose mit normaler Erythrozytenzahl (selbst bis 5.7 Millionen) und mit 60—70% Haemoglobin bei normaler Leukozytenzahl aufwies. Die Menstruation war während der Krankheit unregelmäßig geworden, die Blutabgänge blässer gefärbt und von kürzerer Dauer als früher. Das Bild war offenbar vor Beginn meiner Beobachtung schwerer gewesen ; etwa 3/4 Jahre früher war nämlich in Franzensbad 50% Haemoglobin gefunden worden und der Allgemeinzustand war ein viel schlechterer gewesen, so daß die Kranke vor jener Kur „kaum kriechen konnte", während sie zu der Zeit, da ich sie sah, mit unermüdlichem Eifer einem großen Hauswesen vorstand und viele Aufregungen mitzumachen hatte. Eine bedeutende Besserung des Allgemeinzustandes in der Folgezeit, der Anstieg der Erythrozytenzahl über die Norm bei noch immer bestehendem klinischen Chlorosenbilde (systolisches Herzgeräusch, Nonnensausen), und zwar das trotz der Unmöglichkeit, sich von ihrer sehr anstrengenden häuslichen Tätigkeit freizumachen, sprachen gleich dem auch bei der letzten Untersuchung bis auf mäßige Enteroptose und die angeführten anaemischen Erscheinungen vollkommen negativen Organbefund ebensosehr g e g e n ein etwa verstecktes Neoplasma als f ü r eine Chlorose.

Diese Beobachtung fiel in die Zeit von Februar bis Oktober 1909. Dann hörte ich von der Kranken nichts bis in den Sommer 1911, zu welcher Zeit sie eine von mir an sie gerichtete Anfrage von Roncegno aus beantwortete. Sie hatte sich keine Ruhe zu gönnen vermocht und hatte auch nur ganz vorübergehend Eisen genommen. In Roncegno hatte man ohne Rücksichtnahme auf die Blutveränderung, die man gar nicht beachtete, die bestehende deutliche Herzvergrößerung und das an allen Ostien hörbare systolische Geräusch wegen einer gleichzeitigen Akzentuation des zweiten Aortentones für schwere myokarditische Veränderungen infolge von Arteriosklerose erklärt, der ohnehin ruhelos nervösen Dame eine Heidenangst eingejagt, ihre Diät hochgradig eingeschränkt und sie mit Jod behandelt. Es ging der Kranken wieder schlechter und am 19. Oktober 1911 stellte sie sich wieder bei mir vor.

Bis auf den schon skizzierten Herzbefund und die sonstigen Erscheinungen deutlicher Anaemie erwiesen sich auch jetzt alle Organe als unverändert. Die Menstruation war jetzt nur mehr in sehr langen Pausen aufgetreten. Im Blute fand ich jetzt : R. = 5,062.000 und Hb. (Sahi corr.) = 58—60% ; morphologisch wie früher ein uncharakteristisches Chloranaemiebild. Jetzt versprach mir die Kranke, Ruhe zu halten und die verordneten Eisenpillen regelmäßig zu nehmen. Es geht ihr auch bereits wieder viel besser. Am 23. XII. 1911 berichtete sie, daß

sie sich subjektiv sehr wohl, fast gesund fühle, und ich zählte: R. = 5.498.000, Hb. (Sahli corr.) = 66%, FJ. = 0.60, W. = 6100, davon 20.8% Ly. — Am 15. I. 1912 erklärte die Pat., sich seit Jahren nicht so wohl gefühlt zu haben wie jetzt. Sie nimmt Eisen weiter und hält Ruhe. Dilatation des Herzens geringer, Geräusch leise, der 2. Aortenton akzentuiert und klingend. Im Blute: R. 5.808.000, Hb. (Sahli corr.) = 65%. —

Infantile Chlorose.

Während man also die letztangeschnittene Frage der klimakterischen Chlorose ganz ernst zu nehmen berechtigt ist, erscheinen mir ebenso wie Luzet[1]) die mehrfachen Angaben über kindliche Chlorose bei Virchow[2]), Nonat[3]) und Tschernoff[4]) heute nicht mehr diskussionsfähig. Auf die anatomischen Anomalien am Gefäßsysteme bei Individuen mit «anaemischer Konstitution» komme ich später noch zurück, wenn von den Hypothesen zur Pathogenese der Chlorose die Rede sein wird. Die Beobachtungen Tschernoffs betrafen Kinder mit abnormen Fäulnisvorgängen im Darme und Durchfällen. Ich kann mich nur vollinhaltlich Luzet und Kahane anschließen, wenn sie ausführen, daß die Einreihung solcher symptomatischer Anaemien des Kindesalters folgerichtig nur zum Aufgeben der Auffassung der Chlorose als einer eigenartigen Krankheit führen könne. Tatsächlich vermögen weder die Verfasser der großen Arbeiten über Chlorose, noch vermag ein anderer Autor irgend einen Fall anzuführen, welcher einwandfrei als echte Bleichsucht im Kindesalter betrachtet werden könnte. Daß allerdings Kinder auf verschiedenartige Schädlichkeiten relativ leichter als Erwachsene mit anaemischen Befunden reagieren und daß diese zumeist einen irgendwie herabgesetzten Färbeindex haben, das ist, wie wir später sehen werden, nicht zu leugnen; aber Chlorosen sind das doch deswegen nicht! Das gleiche gilt auch von den Fällen von Kinderanaemie infolge vermutlichen Eisenmangels bei ungenügender Ausstattung mit diesem Stoffe seitens der Mutter oder bei zu lange dauernder ausschließlicher Milchnahrung, wie solche Fälle von manchen Autoren besprochen werden. Ihr Vorkommen bedarf übrigens noch genauerer Erforschung mit modernen Hilfsmitteln; sollte sich die ausgesprochene Auffassung bewahrheiten, so könnten diese Fälle immerhin eine gewisse Verwandtschaft mit der echten Bleichsucht besitzen.

[1]) La Chlorose. Paris, Rueff et Cie., 1892.
[2]) „Über die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparate". Berlin (Hirschwald), 1872.
[3]) Zitiert nach Luzet.
[4]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 45, 1897.

ohne deswegen wirklich zur Bleichsucht zu gehören. Immerhin läßt sich die Bezeichnung solcher Fälle als «Chlorose» doch noch halbwegs entschuldigen. Aber man geht leider manchmal auch noch weiter. — So konnte ich z. B. nicht genug staunen, als ich vor etwa zwei Jahren hörte, daß ein jetzt 11jähriger Knabe, den ich schon seit 6 Jahren kenne und der allgemeine lymphatische Hyperplasien mit wahrscheinlicher Schwellung der Follikelapparate des Darmes (häufig wiederkehrende follikuläre Enteritis), mit Hypoplasie des Genitales und mit einer trotz allergrößter Schonung, sorgfältigster Ernährung und reichlicher Eisendarreichung die ganze Zeit über absolut unbeeinflußbaren Chloranaemie verbunden aufweist — daß dieser Fall von einem Manne, der als Autorität auf dem Gebiete der Chlorose anzusehen ist, leichten Herzens als «infantile Chlorose» bezeichnet und mit einer quoad anaemiam rosigen Prognose ausgestattet worden sei. Die Prognose ist natürlich bisher nicht eingetroffen und die angeratene Behandlung ebenso unwirksam geblieben wie jede frühere.

Da solche Behauptungen einer billigen Kritik unmöglich standzuhalten vermögen und da die immerhin noch einer genauen Erforschung mit modernen Hilfsmitteln und mit strenger Kritik bedürftigen Vorkommnisse einer spät oder erst im Klimakterium auftretenden Chlorose, wenn sie sich als tatsächlich erweisen sollten, mit der Grundauffassung der Krankheit nicht in einem unlösbaren Widerspruche stehen, so müssen wir daran festhalten, daß das erste Auftreten einer Chlorose, wie es die Regel fordert, während der Pubertätsentwicklung oder im Anschlusse an diese erfolgt, und zwar in der ungeheuren Überzahl aller Fälle.

*

Beziehungen der Chlorose zu anderen krankhaften Zuständen und Vorgängen, und zwar:

Z u m d r i t t e n fordert die Regel, daß die Chlorose ohne Vorhandensein eines der sonst zur Erzeugung von Chloranaemien befähigten ursächlichen Momente entstehe.

Das ist nur selbstverständlich und muß überhaupt als Kardinalforderung hingestellt werden, ohne deren Erfüllung an die Diagnose einer Chlorose überhaupt nicht zu denken ist. Es darf also keine offenbare oder versteckte Blutung, keine Neubildung, keine akute oder chronische Infektionskrankheit, keine Wurmerkrankung der Chloranaemie zugrunde liegen. — Mitunter wird man durch dieses Erfordernis der Diagnose allerdings in Schwierigkeiten geraten können, wenn neben der

Anaemie vom Chlorosentypus irgend eine Erkrankung besteht, von welcher es zweifelhaft ist, ob sie in ursächlichem Zusammenhange mit dem Blutbilde und den ihm entsprechenden klinischen Erscheinungen steht oder nicht. Und weiterhin kommen gerade im Pubertätsalter heute noch viel mehr als in früheren Zeiten eine Menge Schädlichkeiten auch für das weibliche Geschlecht in Betracht, von denen es heißt, daß sie leicht zu Anaemien führen.

Es wird notwendig sein, hier eine ganze Reihe von Märchen, welche von der ärztlichen Allgemeinheit größtenteils gläubig hingenommen wurden und werden, unbarmherzig zu zerstören, umsomehr, als solche Märchen vielfach auch in der Frage der Pathogenese der Bleichsucht eine Rolle gespielt haben.

1) zu Blutverlusten, insbesondere a) zur Menstrualblutung;

Sprechen wir zuerst von Blutverlusten, ihrem Vorkommen und ihrer Bedeutung für die Klarstellung der Diagnose. Da wir es mit jungen Mädchen zu tun haben, ist man in Volks- und allzu häufig auch in ärztlichen Kreisen geneigt, der menstruellen Blutung selbst, namentlich in ihren ersten Anfängen eine Bedeutung zuzuschreiben. Diesbezüglich habe ich mich schon an anderem Orte auf Grund der vorliegenden modernen Untersuchungen dahin geäußert, daß es ganz ausgeschlossen ist, in einer normalen Menstrualblutung die Quelle für einen echten anaemischen Zustand zu sehen. Bei der Chlorose liegen die Dinge noch insoferne besonders günstig, als sie erstens in einem nicht unbeträchtlichen Teile der Fälle (bei v. Noorden in 26%) einsetzt, bevor noch die erste menstruelle Blutung stattgefunden hat, und als bei ihr zweitens in einem weiteren großen Teile der Fälle (bei v. Noorden in 60%) die Monatsblutungen merklich abgeschwächt auftreten. Wenn es neben dieser Überzahl nun auch spärliche Fälle mit gesteigerten menstruellen Blutungen gibt, so ist doch durch die Ausnahmsstellung dieser Fälle allein schon dargetan, daß in den stärkeren Blutungen nicht die Ursache der Chlorose gelegen sein kann — vorausgesetzt, daß es sich überhaupt um wirkliche Chlorosen handelt, was eine sorgfältige klinische Analyse des Einzelfalles dartun muß. — Zuzugeben ist, daß verlängerte und gesteigerte Monatsblutungen imstande sein werden, das Krankheitsbild hartnäkkiger und schwerer therapeutisch beeinflußbar zu machen, aber wir haben doch keinen Grund mehr, mit Trousseau*

*) Clinique médicale de l' Hôtel-Dieu. Paris, 1882.

von einer «menorrhagischen Chlorose» als einer eigenen Art zu sprechen. Vielleicht darf ich hier auch gleich anfügen, daß auch der in Laienkreisen als so verderblich betrachtete weiße Fluß, der teils im Anschluß an die Menstruation, teils an deren Stelle bei Chlorotischen häufig besteht, insoferne er nicht die Folge einer Infektion oder einer Reizung durch Masturbation darstellt, ein harmloser Folgezustand der Bleichsucht ist, und nicht eine ihrer Ursachen.

b) zu Magen-Darmblutungen.

Von Interesse und von hoher diagnostischer Bedeutung können Blutungen aus dem Magen-Darmtrakte und im besonderen Blutungen infolge eines runden Magengeschwüres bei der Chlorose sein. Von manchen Seiten ist eine auffällige Häufigkeit des Vorkommens von Magengeschwüren bei chlorotischen Kranken hervorgehoben, von anderen wieder bestritten worden. Diese Unterschiede scheinen einerseits mit der außerordentlich wechselnden Häufigkeit des Magengeschwüres in verschiedenen Gegenden mit gegensätzlichen Erwerbs- und Lebensverhältnissen zusammenzuhängen, auf der anderen Seite muß aber auf die große Schwierigkeit hingewiesen werden, mit welcher manchmal die Feststellung verbunden ist, ob bestehende arge Magenbeschwerden bei einer Chlorose von dieser allein oder von einem komplizierenden Magengeschwür herrühren. Wenn keine Haematemesis und kein offenkundiger Teerstuhl vorliegt, wird das Hauptgewicht immer auf dem chemischen Blutnachweis im Stuhle liegen; andere klinische Magenerscheinungen sind diagnostisch ganz unverläßlich und man hat nur ein Hilfsmittel für ihre sichere Beurteilung: auch die ulcus-ähnlichsten, stürmischesten und hartnäckigsten Magenbeschwerden schwer chlorotischer Mädchen verschwinden nach wenigen Tagen einer vollkommenen Bettruhe im Spitale, ohne jede andere Behandlung. Geschieht das, dann können Sie den Kranken ganz ruhig zu essen geben, was sie wollen, wenn sie erst einmal Appetit verspüren. — Aber es läßt sich nicht leugnen, daß die Bleichsucht günstige Bedingungen für die Entstehung eines Magengeschwüres erzeugt. Wie Quincke und Dettwyler*) feststellten, verzögert eine bestehende Anaemie die Heilung von kleinen Verletzungen der Magenschleimhaut und begünstigt somit die Entstehung von Geschwüren. Dazu kommt als weiteres begünstigendes Moment auch die bei Chlorosen häufige Superazidität des

*) Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1875.

Magensaftes, die sich namentlich bei den schweren Formen mit einer sehr bemerkenswerten Regelmäßigkeit findet. Trotzdem ist die Differentialdiagnose zwischen einer infolge von Magengeschwür aufgetretenen Blutungsanaemie und einer Chlorose nur selten schwer. Auf der einen Seite haben wir bei der Chlorose das ganze klinische Bild mit seiner typischen Entwicklung, in welcher Magenbeschwerden zumeist erst bei einer gewissen Schwere stärker hervortreten, auf der anderen Seite beim Ulcus die primären Magenbeschwerden und das Auftreten der Blässe erst im Anschlusse an Schwindelanfälle, Bluterbrechen oder Teerstühle; und wenn diese groben Zeichen, die gewöhnlich ausreichende Sicherheit bieten, einmal versagen, dann wird noch immer die ganze klinische Analyse des Falles eine Menge Anhaltspunkte für die eine oder andere Diagnose enthüllen. Ich selbst kann mich an eine Magenblutung im Verlaufe einer Chlorose aus meinen eigenen Erfahrungen nicht erinnern und brauchte niemals länger als 3—4 Tage, um eine etwa anfangs unsichere Differentialdiagnose zwischen Ulcus und Chlorose klarzustellen.

Mit Neoplasmen und Blutungen infolge solcher hat man wohl bei jungen Mädchen nur ganz ausnahmsweise bei der Differentialdiagnose zu rechnen; immerhin darf man nicht ganz vergessen, daß manchmal auch schon in den Zwanzigerjahren Rektum- und Magen- oder selbst Mamma-Karzinome vorkommen und zu einer Chloranaemie verschiedenen Grades Anlaß geben können.

2) zur Tuberkulose;

Eine wichtige Rolle spielt die Frage der beginnenden Drüsen- oder Spitzentuberkulose, weil ja gerade auch deren Entwicklung sehr häufig zur Pubertätszeit einsetzt oder doch offenkundig wird und weil von alters her gerne Beziehungen zwischen Tuberkulose und Chlorose hergestellt worden sind. Da gerade tut es besonders not, einmal ohne Sentimentalität mit nüchterner Beobachtung Klarheit zu schaffen.

Zunächst muß eines festgestellt werden: So oft auch junge Männer und Frauen, welche über das übliche Chlorosenalter hinaus sind, beim Vorhandensein von tuberkulösen Spitzenerkrankungen blaß aussehen, ebenso selten haben sie einen wirklich anaemischen und noch viel seltener haben sie einen chloranaemischen Blutbefund. Man muß wieder strenge zwischen blassem Aussehen und wirklich anaemischer Blut-

beschaffenheit unterscheiden, wie das schon früher bei der allgemeinen Besprechung der Anaemien namentlich bezüglich neurasthenisch-vasolabiler Individuen mit überwiegender Enge der Hautgefäße dargetan wurde. Wenn schon einmal unter den angegebenen Verhältnissen wirklich eine mäßiggradige qualitative Blutveränderung zustande kommt, so hat sie doch nie den ausgesprochen chloranaemischen Typus, der allein zur Diagnose einer Chlorose berechtigt.

Wenn es nun bei Mädchen im üblichen Chlorosenalter, soferne sie an einer beginnenden Tuberkulose der Drüsen oder der Lungenspitzen erkranken, anders ist, so werden wir, gestützt auf die eben angeführten Erfahrungen bei allen anderen Menschen durch die einfachste Logik zu der Annahme gedrängt und förmlich gezwungen, daß in diesen Fällen nicht die Tuberkulose allein die Ursache der chlorotischen Anaemie ist, sondern daß sich zwei Krankheiten, für welche gleichzeitig eine Disposition bestand, miteinander vereinigt haben. Ich denke dabei gar nicht daran, etwa zu leugnen, daß die sich entwickelnde Tuberkulose den Ausbruch der Chlorose bei bestehender Anlage hiefür begünstigen könne. Wie wir später sehen werden, kommen wir bei der Chlorose ohne Zuhilfenahme des Begriffes «Disposition» nicht aus, ebensowenig wie bei der Tuberkulose, und es unterliegt auch keinem Zweifel, daß zu beiderlei Erkrankungen besonders Menschen geneigt sind, welche von kranken oder degenerierten Eltern stammen, und solche, welche zum Teile infolge dieser Abstammung eine gewisse Minderwertigkeit ihrer Allgemeinentwicklung aufweisen. Das sind aber keine unbedingten Erfordernisse — weder für das Entstehen der Tuberkulose, noch für jenes der Chlorose. Beide Krankheiten können auch bei den körperlich wohlentwickeltsten Menschen, welche von den gesündesten und kräftigsten Eltern abstammen, zur Entwicklung gelangen; aber sehr häufig ist es doch so wie ich eben gesagt habe, mögen nun Tuberkulose, oder Syphilis, oder Potus in der Aszendenz die disponierende Rolle spielen.

Wir werden also bei jungen Mädchen, welche einerseits einen sowohl klinisch als haematologisch zweifellosen chlorotischen Befund aufweisen und andererseits Verdachtsmomente für Drüsen- oder Lungenspitzentuberkulose oder aber eine unzweifelhafte tuberkulöse Organerkrankung zeigen, uns immer die Frage vorzulegen haben: Ist die bestehende Anaemie auf die Tuberkulose zurückzuführen, oder handelt es sich um eine

Verbindung zweier Krankheitsformen, für welche gleichzeitig die körperliche und die zeitliche Disposition bestand? — Die Entscheidung dürfte nur in den allerseltensten Fällen schwer fallen; nämlich nur dann, wenn die Tuberkulose ausgesprochen oder selbst einigermaßen vorgeschritten, die Anaemie aber wenig entwickelt, ganz leichten Grades ist. Denn nur dann können wir mit gutem Rechte glauben, daß die Anaemie ausschließlich von der Tuberkulose herrühre; aber auch hier muß ich betonen, daß die geringgradigen Anaemien bei der nicht weit vorgeschrittenen Tuberkulose, die hie und da doch vorkommen, kaum eine nennenswerte Herabsetzung des Färbeindex aufweisen, jedenfalls keinen, der unter 0.7—0.75 herunterginge, während auch bei den leichtesten Chlorosen dieser Index regelmäßig doch unter 0.7 steht. Auch bei den stärkeren Anaemien, welche die floride oder kavernöse Tuberkulose mit Kokkenmischinfektionen zu begleiten pflegen, und die manchmal auch bei anderweitig lokalisierter Tuberkulose (im Drüsensystem, in den Knochen, in der Milz) beobachtet werden, sinkt der Färbeindex nur selten unter die angegebene Grenze und steht jedenfalls niemals so tief, wie regelmäßig bei Chlorosen mit etwa dem gleichen Haemoglobingehalte. — Ist die Tuberkulose gering oder fraglich, die Anaemie aber ausgesprochen und von typisch chlorotischem Habitus, und ist dazu auch noch klinisch ein chlorotisches Bild vorhanden, so können wir wohl von vorneherein sagen, daß in der Tuberkulose nicht die Ursache der Anaemie zu suchen sei, sondern daß es sich um zwei nebeneinander zur Entwicklung gekommene Krankheiten in einem für beide disponierten Individuum handelt. Besteht nur ein Verdacht auf Tuberkulose, so wird der gleiche Gedankengang maßgebend sein; immerhin wird man aus therapeutischen Gründen dann bestrebt sein müssen, dem Verdachte die möglichst sichere Basis zu schaffen. Man wird also das Röntgenverfahren zu Hilfe nehmen, das Erkrankungen der Hilusdrüsen und von ihnen ausgehende, etwa nicht gerade in der Spitze liegende und deshalb klinisch leicht zu übersehende Lungenherde aufdecken kann, man wird sich zu einer subkutanen Tuberkulininjektion entschließen, indem man 0.3 und dann nach etwa 4 Tagen 1 mg, und wenn daraufhin keine Reaktion eintritt, nach weiteren 4 Tagen 2 oder selbst 3 mg injiziert. Erfolgt erst auf die letztgenannten großen Dosen eine Allgemeinreaktion, so dürfte das zwar gewiß (vorausgesetzt, daß die Injektion sicher aseptisch

war) dafür sprechen, daß in dem Organismus irgend ein tuberkulöser Herd vorhanden ist, aber noch keinesfalls die Aktivität des tuberkulösen Prozesses beweisen.

Die vorstehenden, wie ich hoffe, für jedermann klaren Ausführungen dürften unseren Standpunkt gegenüber der von Hayem besonders gewürdigten Frage der «Chloranaemie tuberculeuse» festgelegt haben. Sie decken sich aber zum größten Teile auch mit den tatsächlichen Anschauungen dieses Forschers; ich habe bei ihm eigentlich nur den Titel, den Namen zu bemängeln, denn es handelt sich nach Hayems eigenen Anschauungen nicht um eine durch die Tuberkulose erzeugte Chloro-Anaemie, sondern um eine Kombination von Chlorose und Tuberkulose. — Es wird Sie vielleicht hier interessieren, wenn ich anführe, daß eine ganze Reihe älterer und neuerer französischer Autoren sogar einen gewissen Antagonismus zwischen Chlorose und Tuberkulose annehmen, ich nenne von ihnen nur Trousseau, G. Sée, Cornil und Hanot. Hayem selbst sagt: Unter den Abkömmlingen tuberkulöser Eltern, welche einen günstigen Boden bieten für Tuberkulose sowohl als für Chlorose, gibt es zwei Gruppen: eine, welche mehr für die Tuberkulose, und eine zweite, welche mehr für die Chlorose disponiert ist. Die ersteren bekommen in der Pubertätszeit eine Tuberkulose und werden dabei, soferne sie Mädchen sind, regelmäßig auch chlorotisch; die letzteren bekommen eine typische Chlorose, werden aber nur selten auch tuberkulös. Hayem konnte unter 40 derartigen Chlorosefällen zweimal die sekundäre Entwicklung einer Tuberkulose nachweisen, welche einmal 4, einmal 18 Jahre später als die Chlorose einsetzte und beidemale sehr gutartig verlief. — Ich muß aber weiter hervorheben, daß gerade unter den französischen Klinikern und Forschern auch namhafte Vertreter entgegengesetzter Auffassungen zu finden sind. So sprach sich Potain dahin aus, daß viele Chlorotische, gerade während sie zu heilen scheinen, tuberkulös werden, und neuestens stellt sich Landouzy*) auf einen ganz extremen Standpunkt, indem er behauptet: «Es gibt keine essentielle Chlorose; meistens handelt es sich um eine larvierte Tuberkulose. Diese Kranken sind im Zustande einer bazillären Toxaemie; letztere führt zur Tuberkulose. Die Prognose ist also

*) Ref. Fol. haemat., Bd. 10, Zentralorgan, Heft 4.

eine schwere. Gewöhnlich haben die Chlorotischen schwächliche, zur Tuberkulose neigende Kinder.*)

So einseitig übertrieben mir dieser Standpunkt von L a n d o u z y erscheint und so wenig ich seine Auffassung der Chlorose teilen kann, so sehr erkenne ich die Notwendigkeit an, die Zusammenhänge zwischen Chlorose und Tuberkulose unvoreingenommen mit Hilfe moderner Untersuchungsmethoden zu studieren. Es wird also erwünscht sein, bei jeder Chlorose nicht nur klinisch, sondern auch mit Hilfe der Röntgenographie (Lungenhilusdrüsen und von hier gegen die Lungen vordringende peribronchitische Veränderungen) und der Tuberkulinreaktionen nachzuforschen, ob irgend ein berechtigter Verdacht auf latente Tuberkulose besteht. Und von besonderer Wichtigkeit wird es weiterhin sein, die Lebensschicksale der in ihrer Jugend chlorotisch gewesenen Mädchen gerade in Bezug auf spätere Erkrankung an Tuberkulose zu verfolgen. Leider hat man als Kliniker gar zu wenig Gelegenheit dazu. Ich möchte da beinahe in den mit Pathos und mehr oder weniger heiligem Zorne vorgetragenen Jammer K a h a n e s einstimmen, daß heutzutage die praktischen und Hausärzte aus der medizinischen Literatur so ganz ausgeschaltet erscheinen, während doch gerade sie uns in dieser und in mancher anderen Hinsicht wertvolle Aufschlüsse zu geben vermöchten. Jetzt ist allerdings dafür wenig Aussicht vorhanden — aber alles in der Welt macht einen Kreislauf durch, wie die Mode, und vielleicht ist die Zeit gar nicht so ferne, wo neben und über der jetzt allerdings übermächtigen Herrschaft des Laboratoriums auch die klinische Beobachtung am Krankenbette wieder den ihr zweifellos gebührenden Platz wird einnehmen und behaupten können.

Ich selbst hatte bisher nur zweimal Gelegenheit, Kranke, welche ich Jahre vorher auf der Klinik Neusser mit typischer Chlorose beobachtet hatte, später mit tuberkulösen Erkrankungen wiederzusehen. Die eine, welche ihre Bleichsucht im Frühjahr und Sommer 1902 durchmachte, sah ich 4 Jahre später mit multiplen tuberkulösen Lymphomen am Halse und in den Achselhöhlen, welche in geringerer Entwicklung schon etwa 2 Jahre bestanden; und eine zweite Kranke, die im Jahre 1901 bleichsüchtig gewesen war, sah ich 1910 auf meiner Abteilung mit ulzeröser Darmtuberkulose bei relativ geringen

*) Wörtlich zitiert aus dem Referate.

Veränderungen in den Lungen, beide während der tuberkulösen Erkrankung ohne jede chlorotische oder auch nur anaemische Komponente. Ich muß auch gestehen, daß ich es bei dem allerdings nicht eben großen Chlorosenmateriale auf der Klinik und jetzt auf meiner Abteilung geradezu niemals mit einer manifesten Kombination von Chlorose und Tuberkulose zu tun hatte, sondern daß es sich höchstens um leichte Schalldifferenzen in den Spitzen, Verschärfung des Atmungsgeräusches oder dessen Abschwächung in einer Spitze handelte, oder um vereinzelte, anfänglich für verdächtig gehaltene Rasselgeräusche, die sich sehr bald als unverdächtig herausstellten.

Ich muß da auch gleich auf eine Täuschungsmöglichkeit hinweisen, die allerdings bei fortlaufender klinischer Beobachtung nicht ernsthaft in Betracht kommt, aber für den Praktiker und für die Sprechstunde gewiß von Belang ist: Es können bei Chlorotischen besonders im linken Oberlappen gelegentlich Geräusche vorhanden sein, welche einen Tuberkulosebefund vortäuschen, in Wirklichkeit aber nur durch einen gewissermaßen transsudativen Katarrh in relaxierten Lungenpartien erzeugt werden. Spärliche derartige Geräusche in der linken Spitze kann man namentich bei schweren Fällen mit gedunsenem Aussehen, die tagelang bewegungslos im Bette liegen, gar nicht selten nachweisen. Regelmäßig haben solche Kranke einen aufgetriebenen Bauch, Zwerchfellhochstand, Hochstand der Herzbasis und infolgedessen eine Relaxation des linken Oberlappens speziell vorne; dieser ist dann auch stärker durchfeuchtet und liefert sowohl an der Herzbasis als auch in der Spitze Geräusche, die an ersterer Stelle zum Teile auch von der Herzaktion, an letzterer nur von der Atmung abhängig sind. Die Geräusche verschwinden sofort, wenn die Kranken sich wieder mehr zu rühren vermögen und ihre allgemeine «seröse Durchtränkung» verlieren, also zumeist schon nach einigen Tagen völliger Bettruhe. Kommt in solchen Fällen noch eine komplizierende Bronchitis zustande, so kann das Bild noch viel trügerischer sein, es können selbst ziemlich weit ausgebreitete tuberkulöse Erkrankungen der vorderen Teile des linken Oberlappens vorgetäuscht werden. — Besser als alle theoretischen Auseinandersetzungen mag Jhnen das ein selbsterlebtes Beispiel dartun.

Am 30. V. 1901 kam ein mir schon von früher her bekannter Holzhändler aus Gröbming mit seiner 22jährigen Tochter in meine Ordination, weil sie seit längerer Zeit (Näheres habe ich nicht notiert) immer müder und blässer geworden war.

etwas abgenommen hatte, über Schweißneigung klagte und seit einigen Tagen hustete. Ich fand bei dem gut entwickelten Mädchen das vollkommen typische Bild einer Chlorose mit allen klinischen Zeichen, systolischen Herzgeräuschen überall, leichter Erweiterung des hochstehenden Herzens, Nonnensausen u. s. w. Der Haemoglobingehalt betrug 30%, das morphologische Bild war das einer vollauf entwickelten Chloranaemie (Zählungen wurden nicht gemacht). Außerdem bestand eine Struma und eine diffuse trockene Bronchitis; Zu meinem großen Erschrecken aber fand ich im ganzen linken Oberlappen vorne von der Spitze bis zur Herzbasis herab sehr reichlich klein- bis mittelblasige Rasselgeräusche ohne Dämpfung, während sonst, wie gesagt, überall nur trockenes Rasseln vorhanden war. Die Familie ist kerngesund, sie lebt in vorzüglichen Verhältnissen in einer gesundheitlich ausgezeichnet beschaffenen Gegend — und trotzdem dieser Befund! Ich mußte dem Vater sagen: Wenn ich Sie und Ihre Familie und die ganzen Verhältnisse nicht so genau kennte, müßte ich aus dem Auskultationsbefunde eine ziemlich weit entwickelte Tuberkulose des linken Oberlappens neben der Chlorose diagnostizieren; so aber will ich mir einen Monat Bedenkzeit vorbehalten. Ich verordnete eine Freiluft-Ruhekur mit Überernährung, außerdem Eisen-Arsenpillen und Duotal.

Am 27. VI. des gleichen Jahres kam der Mann mit seiner Tochter wieder. Alle Vorschriften waren daheim in der gewissenhaftesten Weise durchgeführt worden, das Mädchen hatte sich bedeutend erholt, sah viel besser aus, der Haemoglobingehalt war bereits auf 45% gestiegen, das Blutbild noch immer das typisch chlorotische. Von dem Lungenbefunde aber war auch nicht die leiseste Spur mehr vorhanden, auch der Husten war verschwunden. Ich untersuchte genauestens und kam zu der Überzeugung, daß nur eine Struma mit substernalem Lappen vorliege und außerdem höherer Zwerchfellstand und Hochlagerung des Herzens. Es hatte nun am 30. Mai offenkundig seit einigen Tagen eine akute Bronchitis bestanden, die sonst nur trockenes Rasseln hervorgerufen hatte, in dem durch die Hochlagerung des außerdem merklich dilatierten Herzens aber entspannten linken Oberlappen jedoch zu massenhaften feuchten Rasselgeräuschen geführt hatte. Allerdings ist es ja auch nicht ausgeschlossen, daß vielleicht ein paar lobulärpneumonische Herde ebenfalls mit im Spiele waren, obgleich in solchem Falle wohl ausgesprochenes Fieber zu erwarten gewesen wäre und das Mädchen nicht die weite Reise nach Wien und wieder nach Gröbming zurück ohne Schaden überstanden hätte. Erst im Vorjahre (1910) sah ich die einstmalige Patientin als Begleiterin ihres diesesmal kranken Vaters wieder — ein von Kraft und Gesundheit und Körperfülle strotzendes Mädchen.

Sollten Sie, meine Herren, bei Bestehen einer sicheren tuberkulösen Lungenspitzenerkrankung im Zweifel sein, ob eine gleichzeitige Chloranaemie als komplizierende Chlorose oder etwa doch als Symptom der Tuberkulose aufzufassen sei, so bleibt Jhnen, wenn die Logik der klinischen Beobachtung nicht mehr ausreicht, noch immer der Weg des therapeutischen Versuches zur Klarstellung der Frage übrig. T r o u s s e a u allerdings hat seinerzeit vor dem Eisengebrauch in solchen Fällen gewarnt, weil er das Mittel einerseits beschuldigte, daß es das Auftreten von Lungenblutungen begünstige und dabei außerdem das den Verlauf der Tuberkulose günstig beeinflus-

sende Moment der Chlorose zu beseitigen imstande sei. Ich glaube, daß wir bei aller Hochschätzung und Pietät gegenüber dem scharfsinnigen Geiste des großen Klinikers ihm doch nicht auf allen Wegen zu folgen brauchen. Schon H a y e m, der allerdings in solchen Fällen neben kräftigender Behandlung Arsen empfiehlt, rät zu Eisenpräparaten, wenn trotz jener Behandlung die Anaemie Fortschritte zeigt. Und ich glaube es vor meinem und Jhrem Gewissen verantworten zu können, wenn ich Jhnen in solchem Falle rate : Lassen Sie solche Patienten eine Freiluft-Liege- und Mastkur machen und geben Sie ihnen Eisen, eventuell bei herabgesetzter Erythrozytenzahl auch mit Arsen kombiniert, und warten Sie die Wirkung des Eisens ab. Ist sie prompt, so handelte es sich gewiß um eine echt chlorotische Komponente, und das wird sich auch weiterhin in der Dissoziation des Verlaufes von Chlorose und Tuberkulose oft genug zu erkennen geben.

3) zur Syphilis ;

Damit glaube ich die Tuberkulosefrage für unser Kapitel ausreichend erörtert zu haben und möchte nur anfügen, daß ganz die gleichen Gedankengänge wie hier am Platze sind, wenn neben einer Chloranaemie eine l u e t i s c h e Infektion vorliegt. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die luetische Erkrankung, wenn sie ein chlorotisch disponiertes Individuum betrifft, eine Chlorose wachrufen kann und daß dann beide Prozesse nebeneinander sich zu entwickeln vermögen. Da Chloranaemien allerdings zumeist nur leichten Grades auch als direkte Folge einer schweren Syphilis vorkommen können, werden in entsprechenden Fällen anfänglich auch diagnostische Zweifel bestehen können. Therapeutisch gibt es ja auch hier gar keine ernst zu nehmenden Antagonismen, man wird also, was sich von der Anaemie unter der antiluetischen Behandlung nicht beheben ließ, durch Eisen mit Erfolg bekämpfen, wenn dieses Etwas chlorotisch war — oder man wird von vorneherein beide Behandlungsmethoden vereinen.

4) zu zooparasitären Erkrankungen.

Sehr kurz kann ich mich nun bezüglich der Möglichkeit fassen, daß eine Chlorose durch eine Anaemie infolge einer Wurmerkrankung vorgetäuscht wird. Da alle unsere gewöhnlichen Darmparasiten, die Taenia saginata (und ausnahmsweise T. solium), die Spulwürmer, die Oxyuren und Trichozephalen und ebensogut die Echinokokken beinahe niemals zu irgend einer überhaupt in Betracht kommenden qualitativen Anaemie Veranlassung geben, kommen nur Ankylostomum und Bothriozephalus in

Betracht. Der letztere aber erzeugt eine morphologisch vollkommen vom Bilde der Chlorose verschiedene Anaemie und ist also bei Anwendung nur der primitivsten Blutuntersuchung leicht auszuschließen, ganz abgesehen davon, daß seine geographische Verbreitung eine beschränkte ist. Die Ankylostomiasis aber kann eine schwere und typische Chloranaemie erzeugen, ja sie erzeugt immer eine solche, wenn es überhaupt zur Anaemisierung kommt. Da könnten nun in jenen Gegenden und unter jenen äußeren Verhältnissen, wo an den Wurm überhaupt zu denken ist, anfänglich Zweifel entstehen, umsomehr als auch manche Chlorosen die Neigung zu leichter Erhöhung der Werte der eosinophilen Zellen im Blute aufweisen. Aber gerade dieses Moment ermöglicht zumeist rasch die Entscheidung schon im Blutbilde: Denn jene Fälle von Ankylostomum, welche zu ausgesprochener Anaemie führen, sind immer durch eine große Menge von Parasiten im Darme ausgezeichnet und haben dementsprechend immer eine s t a r k e Eosinophilie des Blutes, die wieder der Chlorose unter allen Umständen fremd ist. Ein solch auffälliger Zellbefund wird also sofort in andere diagnostische Bahnen lenken müssen, und die Untersuchung des Stuhles, eventuell nach einer Dosis von Extr. Filicis maris wird dann rasch die Entscheidung herbeiführen. — Es ist heute selbstverständlich, daß man eine Ankylostomum-Chloranaemie nicht als Chlorose bezeichnen darf, wenn man auch seinerzeit, ehe man die Ätiologie kannte, von einer «Chlorose der Gotthard-Tunnelarbeiter» sprach.

*

Hilfsursachen der Chlorose und deren Beziehungen zur Pathogenese der Krankheit.

Ich komme jetzt auf andere Gebiete zu sprechen, welche mehr oder minder ernste Beziehungen zu der Pathogenese unserer Erkrankung aufweisen — es handelt sich um eine ganze Reihe teils konstitutioneller Momente, teils äußerer hygienisch-diätetischer Mängel, welche im Laufe der Zeit entweder als die alleinigen Ursachen der Chlorose angesehen wurden oder doch als maßgebende Faktoren für ihre Pathogenese. Wir werden bei der kritischen Besprechung dieser Dinge bereits einen beträchtlichen Teil der speziellen Symptomatologie der Chlorose kennen lernen und eine ganze Reihe der früher aufgestellten Hypothesen über das Wesen der Chlorose endgültig abhandeln.

1) Hypoplasie des Gefäßsystems: «Aorta chlorotica».

Ich muß da mit der Besprechung der von V i r c h o w in seiner Abhandlung «Über Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparate» aufgestellten

Anschauungen beginnen, welche lange Zeit die Vorstellungen unserer Ärztewelt beherrschten. Ich habe ihrer schon einmal bei der allgemeinen Besprechung der Anaemien Erwähnung getan. Nachdem schon lange vorher der Wiener Pathologe R o k i - t a n s k y im Vereine mit v. B a m b e r g e r darauf hingewiesen hatte, daß sich bei Frauen mit schweren und unheilbaren Chlorosen eine auffällige Enge des Gefäßsystemes und mangelhafte Ausbildung der Genitalien vorfinde, kam V i r c h o w auf Grund seiner eigenen anatomischen Untersuchungen zu der Überzeugung, daß die Chlorose eine entweder schon angeborene oder in der frühesten Jugend erworbene anatomische Grundlage habe, welche in einer abnormen Enge und Dünnwandigkeit der Aorta mit herdförmigen Veränderungen der Gefäßintima und unregelmäßigen Gefäßabgängen aus der Aorta zu suchen sei. Dabei ist das Herz entweder auch hypoplastisch, oder aber infolge der Gefäßenge hypertrophisch oder erweitert, das Endokard zeigt die gleichen Veränderungen wie die Aortenintima. Man sprach lange Zeit auf Grund dieser Ausführungen V i r - c h o w s direkt von einer «Aorta chlorotica» und meinte damit die abnorme Enge und Zartheit des arteriellen Gefäßsystemes. Nach V i r c h o w ist die Chlorose der Ausdruck der besonders während der Pubertätszeit durch die angegebenen anatomischen Veränderungen im Herz-Gefäßsysteme hervorgebrachten Störungen ; sie ist also eigentlich nicht heilbar, sondern nur durch eine zweckentsprechende Behandlung latent zu machen.

So unbezweifelbar richtig die anatomischen Darlegungen V i r c h o w s sind, so unzweifelhaft unrichtig sind die zwischen der Hypoplasie des Gefäßsystemes und der Chlorose hergestellten ätiologischen Beziehungen, selbst wenn es weiterhin keinem Zweifel unterliegt, daß sich beide Zustände des öfteren miteinander vereinen. Zu V i r c h o w s Zeiten gab es noch keine Haematologie in unserem heutigen Sinne, er kannte also die Charaktere des chlorotischen Blutes nicht und konnte sie nicht zur Kennzeichnung des Krankheitsbildes heranziehen. Daher stört es ihn auch nicht, daß die Hypoplasie des Gefäßsystemes ebenso häufig bei weiblichen wie bei männlichen Individuen vorkommt, er spricht auch uneingeschränkt von Chlorose bei Knaben und Männern ; wir haben schon früher gesehen, wie selten das als berechtigt gelten kann. — Klinisch sehen wir ja auch heute bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Chlorotischen die Zeichen eines Status hypoplasticus und es

dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß bei diesen auch hypoplastische Veränderungen am Herz-Gefäßsysteme bestehen oder doch bestehen können. Wir wissen aber ebensogut, daß sehr viele Individuen, die mit der ausgesprochensten Hypoplasie des Gefäßsystemes zur Sektion gelangen, niemals chlorotisch waren, und sehen weiters klinisch eine große Zahl von körperlich in jeder Hinsicht tadellos entwickelten Mädchen, welche weder bezüglich Herz, noch Gefäßsystem, noch Genitalien irgend ein Zeichen von Hypoplasie aufweisen, an typischen und manchmal schweren und hartnäckigen Chlorosen erkranken. Die Virchow'schen Schlußfolgerungen bezüglich der Chlorose treffen also gewiß nicht zu, aber Virchows Entdeckung, die für andere Gebiete der Pathologie eine so große Bedeutung gewonnen hat, darf auch für unser Kapitel nicht übersehen werden. Wir wissen heute, in wie innigem Zusammenhange Gefäßsystem und Blutbildungssystem in ihrer embryonalen Entwicklung miteinander stehen, wie sie beide aus ganz den gleichen Zellanlagen ihren Ursprung nehmen. Kann es da nicht ein Nebengeleise der Virchow'schen Hypoplasie sein, auf dessen Unterbau sich die Disposition zur Chlorose entwickelt? Es muß ja nicht immer die Entwicklung des Gefäßsystemes, es kann ja auch nur die funktionelle Vollwertigkeit des Blutbildungssystemes in der Entwicklung gelitten haben, oder es können sich beide Hemmungsbildungen miteinander verbinden, oder es kann das Blutbildungssystem vollwertig gebildet, das Herz-Gefäßsystem aber unterentwickelt sein. Vielleicht könnte also in einer durch eine gewisse funktionelle Minderwertigkeit selbst ohne anatomisch sicherstellbare Anomalie gekennzeichneten Entwicklungshemmung des Blutbildungssystemes, im speziellen des Markgewebes, die Grundlage für das Entstehen der Chlorose gesucht werden, wobei dann eine gleichzeitige Entwicklungshemmung des Gefäßsystemes bestehen oder auch fehlen kann. Auf diese gewiß erwägenswerte Frage komme ich später bei anderem Anlasse wieder zurück.

2) Splanchnoptose.

An zweiter Stelle möchte ich die Beziehungen besprechen, welche von mancher Seite zwischen Anomalien in der Lagerung der Baucheingeweide, welche wir heute als Splanchnoptose doch schon ziemlich genau kennen, und der Chlorose hergestellt werden. Die ganze Frage wurde von Meinert*)

*) Wiener med. Wochenschr., 1893. Nr. 41. und X. Vers. d. Ges. f. Kinderheilkunde zu Nürnberg. Wiesbaden 1894 und Volkmanns Vorträge. N. F. Nr. 115—116.

angeregt, welcher zunächst in dem Tragen eines stark schnürenden Korsetts während der Entwicklungszeit die Ursache der Chlorose sah. Durch das Korsett werden die unteren Thoraxpartien zusammengepreßt, die Organe der Hypochondrien und des Epigastriums nach abwärts gedrückt, es entsteht ein Tiefstand des Magens und der rechten Niere, es kommt zu Zerrungen im Plexus solaris, welche wieder eine Reihe nervöser Erscheinungen und durch Vermittlung des Nervensystems eine Störung der Blutbildung herbeiführen. Die Chlorose ist also gewissermaßen als eine «enteroptotische Krise» des Entwicklungsalters zu bezeichnen.

So sehr es zu begrüßen ist, wenn Meinert gegen das Tragen einschnürender Mieder zu jeder und besonders zur Entwicklungszeit wettert, so hat er doch den Kreis der üblen Wirkungen dieses unhygienischen Panzers zu weit gesteckt, und vollends die Beziehungen zwischen Chlorose und Mieder müssen wir heute bei nüchterner Betrachtung wohl als sehr lose bezeichnen, umsomehr als, um mit Kahane zu reden, schon der alte Hippokrates die Chlorose ganz genau kannte, und die Griechinnen doch ganz gewiß niemals ein Mieder oder ein miederähnliches Kleidungsstück trugen. Aber auch die Beziehungen zwischen Enteroptose und Mieder sind keine so innigen wie Meinert glaubt. Wäre es nur so! Dann würden doch nur verhältnismäßig sehr wenige Weiblein unter dieser Erscheinung zu leiden haben. Aber die Enteroptose ist ja in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle überhaupt eine Folge einer minderwertigen oder wenigstens minderschönen und minder vollkommenen Architektur des Körpers überhaupt, ist also eine Teilerscheinung des während der Entwicklung im Kindesalter beginnenden und im Pubertätsalter zum Abschlusse kommenden Körperaufbaues. Man kann ja die Enteroptose förmlich durch die Kleider diagnostizieren, speziell durch die modernen, welche gerade die unschönen Körperformen zur Geltung zu bringen bestrebt sind. Da sieht man lange und relativ schmale Körper mit minimaler Tiefenentwicklung, so daß zwischen vorderer Bauchwand und Kreuz kaum mehr als eine Spanne Abstand ist. Diese Frauen, die Sie auf modernen Kunstblättern häufig und fast ohne wesentliche Übertreibung wiedergegeben sehen — die haben alle ihre Enteroptose und tragen sie von der Entwicklungszeit bis an ihr seliges Ende mit sich, wenn sie sich nicht etwa in späteren Jahren einen höchst unmodernen

Fettbauch beilegen. Das Tragen eines Schnürleibes kann in solchen Fällen höchstens noch ein wenig verstärken, was die Natur schon vorgebildet hat, oder kann zu Beschwerden führen, wo sie ohne seine gütige Mitwirkung ausgeblieben wären. Aber mit der Chlorose haben alle diese Zustände nichts zu tun. Sie sind nur bei Chlorotischen so häufig zu finden, weil sie bei unserem vielfach entarteten Geschlechte heute überhaupt so außerordentlich häufig sind; wir könnten aber gar nicht einmal behaupten, daß sie bei Chlorotischen prozentisch öfter vorkommen als bei nicht chlorotischen Mädchen der gleichen Entwicklungsstufe. Allerdings kommt eine Splanchnoptose, vollständig oder teilweise, auch bei anderer Körperbauart vor, und hier mag die Rolle eines engumschnürenden Mieders eine größere sein; aber zur Entwicklung einer Chlorose hat auch in diesen Fällen das Miedertragen gar keine Beziehung. — Diese Hypothese wäre also eines der Märchen, von denen ich oben sprach, und deren möglichst gründliche Ausschaltung aus Jhrem diagnostischen Denken ich ernstlich wünsche.

3) Abnorme Darmfäulnis.

Gleich nach ihr kommt die Meinung, daß a b n o r m e Z e r s e t z u n g s v o r g ä n g e i m D a r m e infolge einer habituellen Obstipation das ursächliche Moment der Chlorose darstellen, indem sie teils die Blutbildung hemmen, teils die Blutzerstörung befördern. Gewiß ist Stuhlverstopfung auch bei Chlorotischen häufig — aber welche Rolle spielen diese Zersetzungsvorgänge bei der Unzahl Nichtchlorotischer, welche mehr oder minder selbstverschuldet an der gleichen Störung der Darmtätigkeit leiden! Und auf der anderen Seite vermag in der Überzahl der anderen Fälle selbst die normalste Darmtätigkeit die Entwicklung einer Chlorose aber schon gar nicht hintanzuhalten.

Hier möchte ich nun gleich auch die Bedeutung einer ganzen Reihe von Schädlichkeiten ins richtige Licht stellen, bezüglich welcher von alters her die Auffassung besteht, daß sie eine große Rolle für die Entstehung und Pathogenese der Chlorose spielen, die wenigstens als begünstigende oder auslösende Ursachen dieser Erkrankung bezeichnet werden.

4) Schlechte soziale und hygienische Verhältnisse.

In erster Linie wären da die schlechten Ernährungs-, Wohnungs- bezw. Arbeitsverhältnisse zu nennen, unter welchen ein großer Teil der an Chlorose erkrankenden Mädchen zu leiden hat. Wir haben dieser Dinge schon in der allgemeinen Besprechung der Anaemien Erwähnung getan und dort gesehen,

daß alle diese Umstände zwar der vollen Entwicklung und dem Blühen des Körpers, dem vollen subjektiven Wohlbefinden nachteilig und hinderlich sein können, daß sie aber an sich nicht imstande sind, irgend eine qualitative Anaemie zu erzeugen; sie werden also auch nicht imstande sein können, eine Chlorose hervorzurufen. Es unterliegt ja wohl keinem Zweifel, daß ein geschwächter Organismus unter den sonst vorhandenen Bedingungen leichter an einer Chlorose erkranken wird als ein vollkräftiger, daß die Chlorose vielleicht schwerer werden, daß sie bei Fortdauer der schlechten äußeren Verhältnisse länger dauern und öfter und leichter rezidivieren wird; aber weder ist die Schwächung des Körpers durch die früher angeführten ungünstigen Lebensverhältnisse an sich überhaupt imstande, eine Chlorose zu erzeugen, noch ist das gerade Gegenteil, sind die allergünstigsten äußeren Verhältnisse imstande, ihr Entstehen zu verhindern. Ausschlaggebend sind unter allen Umständen ganz andere Bedingungen, unter deren Einwirkung ebensogut die Königs- oder Millionärstochter wie das schlechtest gehaltene Dienstmädchen oder die Fabriksarbeiterin an Bleichsucht erkranken. Man hat die Bedeutung der in Rede stehenden Schädlichkeiten deshalb so hoch überschätzt, weil man in Laien- und leider auch in Ärztekreisen gewohnt ist, alle Mädchen im geeigneten Alter, welche unter der Einwirkung solcher Verhältnisse elend aussehen, über Müdigkeit, Schlafsucht, Abgespanntheit, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel und dergleichen klagen, in Bausch und Bogen als bleichsüchtig zu bezeichnen, während in Wirklichkeit mindestens 95% oder noch mehr davon nervös erschöpft oder hysterisch und unterernährt, und nur ein ganz verschwindend kleiner Teil wirklich chlorotisch ist. Meine eigenen Erfahrungen dekken sich da vollkommen mit jenen N a e g e l i s*), welcher mitteilt, daß unter 200 russischen Studentinnen, die ihn in Zürich «wegen Bleichsucht» aufsuchten, sich im ganzen 3 wirklich Bleichsüchtige befanden.

*

Bedeutung der Blutveränderungen im Krankheitsbilde.

Die Erwähnung gerade dieser Vorkommnisse führt mich wieder zu dem Ausgangspunkte unserer Erörterungen und zu der eingangs gegebenen Umgrenzung des Krankheitsbildes der Bleichsucht zurück. Wir haben bisher der Hauptsache

*) Lehrbuch, S. 234.

nach die Bedingungen durchbesprochen, welche erforderlich sind, wenn wir ein mit Chloranaemie verbundenes oder durch sie hauptsächlich gekennzeichnetes Krankheitsbild als Chlorose bezeichnen wollen, wir haben aber den ersten Teil meiner «Definition» noch nicht geprüft, welcher als Grundlage für die Diagnose Chlorose eben das Vorhandensein des «klinischen und haematologischen Bildes einer verschiedengradigen Chloranaemie» aufstellt.

Bis in die allerneueste Zeit war das allerdings nicht notwendig — denn bisher galt diese Auffassung als Dogma. Aber die Zeiten sind für Dogmen heutzutage recht kritisch, und so hat sich denn auch richtig eine ganz gewichtige Stimme in deutschen Landen gefunden, welche an der bisherigen Auffassung, daß der wesentlichste und ausschlaggebende Befund bei der Chlorose die Chloranaemie mit ihren Folgezuständen und Begleiterscheinungen darstelle, zunichte machen will: Paul Morawitz*). Er hat allerdings Vorarbeiter an jenen Autoren, welche, Grawitz voran, in der Chlorose eine allgemeine Neurose sehen wollen; aber diese Herren waren doch noch so pietätvoll gewesen, die Chloranaemie als integrierenden Bestandteil ihrer Neurose gelten zu lassen. Morawitz jedoch räumt mit dem Alten radikal auf und stellt ein Krankheitsbild zusammen, welches die Chloranaemie ganz oder doch beinahe ganz vermissen läßt, das er aber doch als der Chlorose zugehörig bezeichnet, gewissermaßen als eine «Chlorosis sine Chlorose» in demselben Sinne, wie man derartige Bezeichnungen bei anderen Krankheiten verwendet, wenn das augenfälligste Symptom, aus dem gewöhnlich die Diagnose gestellt wird, fehlt oder kaum angedeutet ist.

Es handelt sich bei den Fällen von Morawitz um Mädchen im Alter von 16—25 Jahren (ich schalte einen Fall im Alter von 31 Jahren aus, weil er mir gar zu zweifelhaft erscheint), welche in der Mehrzahl (15 von 27) die Angabe machten, daß sie bereits früher bleichsüchtig gewesen seien. Nur in sechs Fällen ist die Erkrankung sicher als erster Anfall angegeben, bei den übrigen war es fraglich, ob schon vorher Bleichsucht bestand oder nicht. Die Kranken waren zumeist vom Lande als Dienstmädchen in die Stadt gekommen, hatten zum Teile strenge Arbeit zu leisten und fühlten sich seit dieser Zeit

*) Münchner med. Wochenschrift. 1910. Nr. 27

müde, besonders frühmorgens, hatten Schlafsucht, häufig Kopfschmerzen, Schwarzwerden vor den Augen, hie und da auch Ohnmachtsanfälle, Herzklopfen, namentlich beim Stiegensteigen und bei Aufregungen. Manche hatten leichte systolische Herzgeräusche, ein großer Teil schwaches Nonnensausen, ein großer Teil auch Menstruationsstörungen, namentlich temporäre Amenorrhöe. Der Haemoglobingehalt schwankte zwischen 60 und 100% nach Sahli (Apparat an normalen Menschen kontrolliert); Eisen, bezw. Arsenferratose brachte bei den meisten (18) prompte Heilung, bei zwei anderen wesentliche Besserung, nur in zwei Fällen versagte es; bezüglich der anderen ist ein Urteil nicht möglich. Morawitz sieht in seinen Fällen mit Ausnahme von einem oder zweien sichere Chlorosen, welche Auffassung er für bewiesen hält einerseits durch die typischen Beschwerden und das oft typische, gedunsene Aussehen der Kranken, durch das häufige Vorkommen von Menstruationsstörungen, besonders von zeitweiliger Amenorrhöe, durch das häufige Vorkommen von Nonnensausen und schließlich durch die Heilwirkung des Eisens. Und er zieht, soweit uns das hier interessiert, aus seinen Beobachtungen folgende Schlüsse: 1.) Es gibt ausgesprochene Fälle von Chlorose mit normalem oder nahezu normalem Blutbefunde. Diese Fälle sind nicht selten. Sie werden durch Eisen eben so günstig beeinflußt wie Chlorosen mit deutlicher Anaemie. 2.) Die Anaemie ist also nicht das Kardinalsymptom der Chlorose, das alle übrigen beherrscht, sondern nur ein Symptom unter anderen. 3.) Menstruationsstörungen, Nonnensausen, Wasserretention bei Chlorose sind nicht immer von einer Anaemie abhängig, ebensowenig wie die Mehrzahl der subjektiven Erscheinungen.

Ich will nur gleich noch hervorheben, daß die Beobachtungen von Morawitz nicht die ersten dieser Art sind. Naegeli hebt in seinem Lehrbuche hervor, daß beginnende Chlorosen noch ganz normale oder innerhalb der Grenzen der physiologischen Schwankungen gelegene Werte von Erythrozyten und Haemoglobin aufweisen können, fordert jedoch, daß man die Diagnose Chlorose stets nur aus der Gesamtheit des klinischen Bildes mit Einschluß des chloranaemischen Blutbefundes stellen dürfe, ausgenommen jene Fälle, wo bei typischem klinischem Bilde im Beginne eines Rezidivs der Blutbefund noch normal ist. Ferner hat F. Seiler

1909*) über 51 Fälle von «larvierter Chlorose» berichtet, welche ebenfalls annähernd normale Haemoglobin- und Erythrozytenwerte bei klinischem Chlorosebild aufwiesen; 30 von diesen wurden durch Eisen geheilt, und zwar unter mäßiger oder geringer Steigerung ihres Haemoglobingehaltes; nur diese Fälle betrachtet Seiler als echte Chlorosen, die anderen waren zum Teile beginnende Spitzentuberkulosen, zum Teile nervöse oder dyspeptische Kranke.

Sind wir nun berechtigt, aus derlei Beobachtungen jene weitgehenden Schlüsse speziell in Bezug auf die Bedeutung der Anaemie im Bilde der Chlorose zu ziehen, welche Morawitz aus ihnen abgeleitet hat? Wir wollen das ganz objektiv untersuchen.

Ich bestreite nicht, daß die meisten Fälle von Morawitz und die meisten von jenen 30 Fällen Seilers wirklich den Chlorosen beizuzählen sind, wenn auch bezüglich einiger anderer Fälle durchaus berechtigte Zweifel gehegt werden müssen; dadurch wird aber höchstens die Zahl der Beobachtungen verringert, nicht die Beobachtung als solche umgestoßen. Es gibt also sicher chlorotische Kranke mit recht hohen Haemoglobinwerten, welche an sich nicht viel unterhalb der für Frauen üblichen normalen Grenze stehen. Aber Morawitz hat es versäumt, uns auch eine Skizze des morphologischen Befundes dieser Fälle zu geben und er führt keine Erythrozytenzahlen an. Wenn diese Fälle zur Chlorose gehören, haben sie nach meinen Erfahrungen wenigstens zum größten Teile gewiß kein normales morphologisches Blutbild gezeigt, sondern sicher abnorme Größendifferenzen der Erythrozyten, gewiß auch sichere Poikilozyten und höchstwahrscheinlich auch eine allerdings nicht bedeutende Herabsetzung des Färbeindex trotz der hohen Haemoglobinwerte, wie man das bei Chlorosen in weit vorgeschrittener Rückbildung, oder bei lange bestehenbleibenden Resten einer Chlorose, oder bei wiederkehrendem Nachschube beobachten kann. In diesen Fällen sind häufig die Erythrozytenwerte auffällig hoch, und trotzdem der Haemoglobingehalt noch nicht weit unterhalb der Norm liegt, sehen wir im Mikroskope bereits das ausgesprochene und unverkennbare Bild einer Chloranaemie leichten Grades. Eine darüber aufklärende Mitteilung hätte uns Morawitz

*) Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte, 1909, Nr. 17.

nicht schuldig bleiben dürfen, wenn er seine Schlüsse über den Wert der Anaemie im chlorotischen Symptomenbilde ziehen wollte. Der Blutbefund der Chlorose wird eben keinesfalls durch die Angabe des absoluten Haemoglobingehaltes gekennzeichnet oder gar erschöpft. Daß die erwähnten morphologischen Befunde bei jenen 10 Fällen von M o r a w i t z, bei welchen der Haemoglobingehalt unter 80% Sahli stand, sicher vorhanden waren, darüber ist wohl kein Zweifel ; diese Fälle würde auch jeder andere Autor ohne irgendwelches Bedenken eben als «leichte Chlorosen» rubrizieren.

Wenn andere Fälle ein wirklich normales morphologisches Blutbild zeigten, so erscheint mir ihre Zurechnung zur Chlorose nur dann zulässig, wenn sie als Reste oder als beginnende Rezidiven einer echten Chlorose aufgefaßt werden können und durch Eisen ausgesprochen günstig beeinflußt wurden. — Alle anderen Kriterien sind unstichhaltig. Denn die angeführten subjektiven Erscheinungen haben durchaus nichts Charakteristisches für die Chlorose, sondern sind Teilerscheinungen einer nervösen Symptomengruppe, in welcher speziell vasomotorische Störungen die führende Rolle spielen und welche allerdings auch bei der Chlorose regelmäßig hervortreten — gewiß in weiten Grenzen unabhängig von der Schwere des Blutbildes. Wenn wir uns auf s i e stützen wollten, müßte ich sofort sagen : dann gibt es enorm zahlreiche virile Chlorosen, nur unterscheiden sich diese von den weiblichen dadurch, daß bei ihnen die nervösen Erscheinungen allein herrschen, der Blutbefund aber fehlt. Wohin kommen wir dann ? Dann laufen nicht nur Hunderttausende von virilen Chlorosen im Entwicklungsalter herum, sondern geradezu Millionen solcher Fälle beider Geschlechter in jedem beliebigen Lebensalter bis ins Senium hinein ! Bei einem Teile dieser vasolabilen Neuropathiker, die heutzutage die Großstädte bevölkern, findet man ohne Zweifel auch ein ganz sicheres Nonnensausen, das ja durchaus nicht n u r bei wirklicher Anaemie vorkommt ; bei einem Teile der weiblichen Glieder dieser Gilde werden hypoplastische Erscheinungen am Genitale oder Dysmenorrhöe oder Amenorrhöe nachweisbar sein, ein anderer wird besonders gerne saure Speisen essen und so fort. Kurzum, wir geraten wieder in jenes Chaos, das ich glücklich durch die moderne haematologische Forschung für überwunden hielt, wo jeder bleich dreinschauende Neuropathiker männlichen oder weiblichen Geschlechtes

für blutarm oder jetzt für bleichsüchtig erklärt würde, weil er sich müde fühlt, namentlich frühmorgens, weil er leicht Herzklopfen bekommt, Dunkelsehen, Schwindel- und Ohnmachtsneigung zeigt und dergleichen mehr.

Das hat doch gewiß Morawitz nicht angestrebt; aber wenn man seine Schlußfolgerungen praktisch auswertet, kommt man dazu. Die Beobachtungen von Morawitz sind ja zweifellos richtig, auch der Tenor seiner Ausführungen, aber die Schlußsätze sind allzu präzise und zu weitgehend. Wir können ruhig sagen: Die nervösen und insbesondere die vasomotorischen Erscheinungen im chlorotischen Krankheitsbilde sind gewiß nicht von der Anaemie als solcher abhängig, sondern von der uns noch nicht genügend bekannten Ursache der Chlorose. Es gibt also initiale Fälle von Chlorose und insbesondere Nachwehen einer überstandenen und beginnende Rezidiven einer früher abgelaufenen Chlorose, bei welchen diese nervös-vasomotorischen Störungen und mitunter auch Störungen der Menstruation deutlich hervortreten, während Veränderungen im Blutbilde noch kaum oder doch nur in unverhältnismäßig geringem Grade vorhanden sind. Trotzdem müssen wir diese Fälle der Chlorose zuzählen, und sie erweisen ihre Zugehörigkeit durch die günstige Reaktion auf eine Eisenbehandlung. Gegen diese Form der Schlußfolgerungen aus den Beobachtungen von Seiler und Morawitz hätte ich nicht die mindeste Einwendung erhoben, im Gegenteil, ich kann für sie eigene Beobachtungen in die Schranken führen. Ich habe gerade in letzter Zeit, aber noch ehe die Arbeit von Morawitz erschienen ist und ohne die Arbeit von Seiler zu kennen, auf meiner Abteilung zwei ganz typische solche Fälle gesehen — beidemale gewissermaßen überwiegend nervöse Rezidiven einer früher von mir selbst auf der Abteilung beobachteten, in jeder Hinsicht typischen Chlorose. Und beidemale waren das Mädchen (sogar beide verwandt miteinander), welche nach kaum erfolgtem Ablaufe ihrer typischen Chlorose wieder in ungünstige Lebens- oder drückende Familienverhältnisse gekommen waren. Beide waren während dieser partiellen Rückfälle stark abgemagert und zeigten schwere nervöse Erscheinungen, aber nur ganz geringfügige Veränderungen des Blutbildes, welche in gar keinem Verhältnis zu der Schwere der subjektiven Erscheinungen standen. Aber es fällt mir nicht ein, diesen Fällen zuliebe die Bedeutung des Blutbefundes für

die Diagnose der Chlorose herabzumindern — im Gegenteil: Sie sind keine vollwertigen Chlorosen mehr, sondern sie sind chlorotischer Boden, auf welchem neuropathische Erscheinungen mit besonderer Leichtigkeit und Üppigkeit in die Halme schießen! Bringt man sie unter halbwegs bessere Verhältnisse und wirkt man durch Eisen auch noch günstig auf den chlorotischen Boden, dann wird auch die Neuropathie, und mit ihr werden dann die subjektiven Krankheitserscheinungen zurückgehen.

Der langen Rede kurzer Sinn ist also, meine Herren, daß wir einige Erfahrungen über ganz leichte Chlorosen oder über beginnende Bleichsuchtrezidiven mit überwiegend nervös-vasomotorischen Erscheinungen bei relativ sehr geringfügigen Blutveränderungen kennen gelernt haben — daß aber nicht der mindeste Grund dafür vorliegt, das Blutbild bei der Chlorose von seiner bisher innegehabten Stellung des wesentlichsten Kardinalsymptomes unserer Krankheit herabzustürzen. Daß alle Erscheinungen der Chlorose von der Anaemie abhängig seien, ist allerdings eine unrichtige Annahme — diese habe ich jedoch auch nie vertreten; aber die Krankheit Chlorose ist nach wie vor im wesentlichen durch das klinische und haematologische Bild einer verschiedengradigen Chloranaemie gekennzeichnet. Und nur unter ganz besonderen Bedingungen können auch Fälle, bei welchen der Blutbefund im Hintergrunde steht, noch als rudimentäre Chlorosen bezeichnet werden, wenn sie in Zusammenhang stehen mit früheren Attacken dieses Leidens und wenn sich ihre therapeutische Beeinflußbarkeit durch Eisen erweisen läßt.

*

Pathogenese der Chlorose.

Wir können also mit voller Beruhigung unsere eingangs gegebene Umschreibung des Krankheitsbildes aufrechterhalten und uns nun der Frage nach der Ursache und der Pathogenese der Krankheit zuwenden.

1) Ältere Auffassungen.

Leider ist uns das Wesen der Bleichsucht noch unbekannt und wir können uns über die Gründe und die Art ihrer Entstehung nur in Mutmaßungen ergehen. Ich habe schon früher einiges angeführt, was in dieses Gebiet gehört, so die Hypothese Virchows von der regelwidrigen Enge des Gefäßsystemes als anatomischer Grundlage der Chlorose, dann die Hypothese von der primären Gastro- und Enteroptose und von der primär gesteigerten Darmfäulnis. Dieser Hypothesen

brauche ich jetzt nicht weiter zu gedenken, weil sie auch in ihrer Bedeutung bereits gewürdigt wurden. Ich habe wohl auch schon ausführlich auseinandergesetzt, daß Blutverluste nicht die Ursache der chlorotischen Anaemie sein dürfen, daß eine Blutungsanaemie eben keine Chlorose ist, mag sie auch bei Mädchen im Pubertätsalter entstehen und mag das Blutbild auch noch so identisch sein. Aber auch eine solche Annahme hat eine Rolle gespielt. v. Hösslin[1]) z. B. nahm auf Grund von Eisenbestimmungen im Stuhle latente Blutverluste durch den Magen-Darmtrakt als Ursache der Chlorose an. Seine Methodik allerdings rechtfertigt solche Schlußfolgerungen in keiner Weise. Aber auch Lloyd Jones[2]), Stockmann[3]) und Dunin[4]) sehen die Ursache der Chlorose wenigstens zum Teile in Blutverlusten, unter denen allerdings auch die Menstruation eine Rolle spielt. Alle diese Anschauungen sind heute aus den schon früher angegebenen Gründen vollkommen unhaltbar geworden. Eine andere Reihe von Autoren schuldigt Störungen in der Eisenresorption oder im Eisenhaushalte des Organismus für das Entstehen der Chlorose an. So zuerst Beneke[5]), welcher meint, daß die in verschiedenem Tempo erfolgende Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane auf reflektorischem Wege Störungen in der Nahrungsaufnahme und -Verarbeitung hervorrufe, darunter insonderheit teils ungenügende Aufsaugung, teils ungenügende Verarbeitung, teils allzureiche Wiederabgabe von Eisen. So kommt es trotz einer an sich für gewöhnlich genügenden Eisenzufuhr allmählich zu Eisenverarmung, und in Verbindung mit gesteigertem Untergange roter Blutkörperchen zur Chlorose. Zander[6]) läßt die Chlorose als Folge einer namentlich wegen Salzsäuremangels ungenügenden Eisenresorption entstehen. Bunge[7]) meint, der Organismus des Weibes speichere insbesondere während der Pubertät Eisenvorräte, welche er für etwaige spätere Schwangerschaften zur Übertragung auf den Fötus braucht, in Leber und Milz

[1]) Münchn. med. Wochenschr., 1890, Nr. 14.
[2]) Brit. med. Journ., 1893.
[3]) Edinb. med. Journ., Nov. 1895.
[4]) Volkmanns Vortr., N. F. Nr. 135, 1895.
[5]) Zit. nach v. Noorden.
[6]) ebenso.
[7]) XIII. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1895.

auf; beim Hinzutritte anderer Schädlichkeiten führt die Eisenaufspeicherung in den Organen zu einer Eisenverarmung des Blutes, zur Chlorose. Forchheimer[1]) wieder sucht die Ursache der Chlorose in einer Störung der Haemoglobinsynthese, welche er in die Darmschleimhaut verlegt!

Einige Autoren sprechen auch den schon früher angeführten Schädlichkeiten einer unzweckmäßigen, unhygienischen Lebensführung, schlechter Wohnung, schlechter Kleidung, unzweckmäßiger Nahrungsauswahl eine unmittelbare ursächliche Rolle für das Entstehen der Chlorose zu; so der Gesamtheit dieser Schädlichkeiten O. Rosenbach[2]), und einer zu fleischarmen und zu stärkemehlreichen Kost Simon[3]). — Clement[4]) sieht gar eine Infektionskrankheit in der Chlorose und stützt sich hiebei auf den allerdings sehr häufig zu beobachtenden Milztumor.

Eine weitere Gruppe von Forschern sieht eine überwiegend vasomotorische Neurose in unserem Krankheitsbilde und betrachtet die Blutveränderungen als eine Folge der Gefäßstörungen. Schon in der Hypothese Meinerts spielt das Geflecht des Plexus coeliacus eine bedeutungsvolle Rolle. Noch ausschließlicher schreibt Murri[5]) die Entstehung der Bleichsucht Störungen in der Blutverteilung und der Blutströmung zu, welche reflektorisch von den Geschlechtsorganen ausgelöst werden und für welche eine besonders schädigende Wirkung der Einfluß der Kälte ausübt; deshalb häufen sich angeblich die Chlorosefälle im Winter. Der Hauptvertreter einer ähnlichen Hypothese aber ist Grawitz[6]).

Er erklärt zunächst die Annahme, daß das Blut selbst primär erkranke, für unhaltbar, weil weder rote noch weiße Blutkörperchen, die einer solchen Annahme entsprechenden morphologischen Veränderungen aufweisen und weil die Veränderungen des Blutes bei Chlorotischen durchaus nicht immer der Schwere des Krankheitsbildes entsprechen, was auch schon Becquerel und Rödier gefunden hatten.

---

[1]) Americ. Journ. of the med. sciences, 1893

[2]) Die Entstehung und hygienische Behandlung der Chlorose, Leipzig 1893.

[3]) Amer. Journ. of the med. sciences, 1897, zit. nach Kahane.

[4]) Compt. rend. de l' Acad. de Méd. 1894.

[5]) Semaine médic. 1894, u. Il Policlinico, 1894.

[6]) Fortschritte der Medizin 1898.; Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, Bd. 3. Therapie der Gegenwart 1900. Lehrbuch, 3. Auflage, 1906.

Er meint vielmehr, daß ausschließlich die Erscheinungen von seiten des Nervensystemes das Kennzeichnende im Krankheitsbilde gegenüber anderen einfachen Anaemien darstellen. Ganz besonders sind es Störungen im Bereiche der Vasomotoren, welche zu einer krankhaften Änderung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben, zu einer krankhaften Anhäufung von Plasma im Blute führen. Durch eine damit im Zusammenhange stehende Quellung der Zellen im Knochenmarke und infolgedessen mangelhafte Haemoglobinbildung erklärt sich Grawitz auch die Herabsetzung des Haemoglobingehaltes. Alle diese Störungen treten im Pubertätsalter deswegen besonders hervor, weil während dieser Zeit an und für sich höhere Anforderungen an die blutbildende Tätigkeit gestellt werden. «Ich halte demnach die Chlorose für eine Neurose, welche im jugendlichen Pubertätsalter Mädchen und Frauen nicht ausschließlich, aber doch vorzugsweise befällt und durch verschiedenartige vorausgegangene Dispositionen in ihrer Entstehung begünstigt wird. Die anaemische Blutbeschaffenheit ist lediglich ein Begleitsymptom dieser Neurose, wenn auch das konstanteste und hervorstechendste Symptom . . . Meiner Ansicht nach bildet die Chlorose ein Glied in der Kette der Neurosen, von welchen das weibliche Geschlecht in so besonders bevorzugtem Maße heimgesucht wird, und stellt eine jugendliche eigenartige Form des allgemeinen hysterischen Symptomenkomplexes dar». — So sagt Grawitz. Ich behalte mir eine Besprechung dieser Ansicht für die spätere Zusammenfassung vor.

2) Neuere Ansichten.

Im Gegensatze zu allen bisher erwähnten Anschauungen stehen diejenigen, welche unserem heutigen Denken am nächsten kommen und die ich deshalb ohne Rücksicht auf ihre sonstigen Zusammenhänge zuletzt anführe.

Immermann**) sieht in der Chlorose stets eine Folge mangelhafter Blutbildungstätigkeit, welche er als eine «plastische Adynamie und funktionelle Anergie der zytogenen Apparate» bezeichnet. Diese Veränderungen kommen teils angeboren vor und verbinden sich dann häufig mit der Virchow'schen Hypoplasie des Gefäßsystemes, welche nur einen höheren Grad der chlorotischen Bildungs-

*) Lehrbuch. 3. Aufl., S. 383 und 384.
**) Ziemssens Handbuch. Bd. 13. 1879.

anomalie darstellt; teils sind sie erworben und vorübergehend. Der Ausbruch der Krankheit gerade in der Entwicklungszeit ist auf die besonders hohen Anforderungen, welche während dieser Periode an die Blutbildung gestellt werden, zurückzuführen.

v. Noorden geht von dieser Auffassung Immermanns aus, bezeichnet aber nur jene Form der insuffizienten Blutbildung als Chlorose, welche von den weiblichen Geschlechtsorganen her, und zwar vor allem in der Entwicklungsperiode ausgelöst wird. Über die Art dieses Zusammenhanges äußert er sich hypothetisch dahin, daß normalerweise beim geschlechtsreifen Weibe, das alle 4 Wochen erhebliche Blutmengen durch die Geschlechtsorgane abgibt, von diesen, und zwar wahrscheinlich von den Ovarien Stoffe in den Kreislauf geliefert werden dürften, welche imstande und bestimmt sind, die Blutbildung anzuregen. Der Ausfall dieser Stoffe gefährdet den normalen Fortgang der Blutneubildung und führt namentlich bei jugendlichen Individuen, die entweder von Haus aus veranlagt oder durch ungünstige äußere Einflüsse geschwächt sind, leicht zur Chlorose. Das auslösende Moment bildet also bei bestehender Disposition der Ausfall oder die Abschwächung einer «internen Sekretion» der Ovarien.

Auch Charrin[1]) sieht in der Chlorose eine von abnormen Vorgängen in den Ovarien ausgehende Autointoxikation, und zwar spricht er im besonderen von einer «menstruellen» Autointoxikation. Ähnlich auch Salmon[2]) und Etienne et Demange[3]) und schließlich auch Blondel[4]), dieser aber wieder in einem anderen Sinne, indem er dem Ovarium nach seiner Entwicklung eine entgiftende Funktion zuschreibt, welche im Kindesalter von der Thymus ausgeübt wurde. Atrophiert die Thymus zu früh, ehe noch das Ovarium seine Reifung erfahren hat, so fällt diese Entgiftung einige Zeit hindurch weg und es entsteht durch Autointoxikation die Chlorose. Er empfiehlt auch dementsprechend die therapeutische Verwendung von Thymuspräparaten.

---

[1]) Gazette hebd., 1896., Nr. 1.
[2]) Zit. nach Kahane.
[3]) Zit. nach Kahane.
[4]) Zit nach Kahane.

Kahane knüpft an Kundrats Anschauung über Vegetationsstörungen *) an und sieht in der Chlorose eine solche allgemeine Vegetationsstörung, welche durch Alter und Geschlecht des Patienten sowie durch eine bestimmte Veränderung des Blutes und des blutbildenden Apparates, letzterer im weitesten Sinne genommen, gekennzeichnet wird und ihrem Wesen nach der Ausdruck des Mißverhältnisses ist zwischen der angeborenen Minderwertigkeit des blutbildenden Apparates und den Anforderungen, welche die weibliche Pubertätsentwicklung an den Organismus stellt. Unter «Minderwertigkeit des blutbildenden Apparates» versteht Kahane eine angeborene, sich schon im Laufe des Fötallebens ergebende herabgesetzte Leistungsfähigkeit, nicht eine anatomische Läsion. Beim weiblichen Geschlechte sei eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit des Blutbildungssystemes insoferne schon physiologisch, als sein Blut durchschnittlich um 10% an Erythrozyten- und Haemoglobingehalt hinter jenem des männlichen Geschlechtes zurückbleibt. Dazu kommt noch die beim Weibe viel stürmischer als beim Manne erfolgende Geschlechtsreifung, und den erhöhten Anforderungen dieser Entwicklungszeit ist eben das minderwertige Blutbildungssystem des Weibes häufig nicht gewachsen; dann kommt es zur Chlorose, und zwar insbesondere, wenn noch die bereits wiederholt angeführten Schädlichkeiten äußerer Lebensverhältnisse als begünstigende Momente einwirken. Mit der funktionellen Leistungsverminderung kann sich in gewissen Fällen auch eine anatomische Hypoplasie des Blutbildungssystems, gewöhnlich vereint mit gleichen Veränderungen am Herz-Gefäßsysteme und an den Geschlechtsorganen verbinden, wobei einmal diese, einmal jene Komponente das Übergewicht hat. Jedenfalls sind das dann schon schwere Erkrankungen, und diese Fälle von sogenannter «aplastischer Chlorose» sind besonders hartnäckig und schwer zu bekämpfen. Die Zusammenhänge zwischen Blutbildung und Herz-Gefäßsystem beruhen auf der Gemeinsamkeit der embryonalen Anlage beider; dem gleichen Systeme gehören aber auch noch mehrere Drüsen mit innerer Sekretion oder unbekannter Funktion an, so die Schilddrüse, die Nebennieren, die Keim-

*) Siehe: Wiener klin. Wochenschr., 1893., Nr. 12 u. 13.

drüsen, die Hypophyse, Milz und Thymus. Auch im Bereiche dieser Drüsen kommt es bei der Chlorose häufig zu Störungen.

Änlich wie Kahane faßt A. Hofmann *) auf Grund experimenteller Studien die Chlorose auf. Auch er sieht in ihr das Produkt einer herabgesetzten Leistungsfähigkeit oder einer Hypoplasie der blutbildenden Organe, besonders des Knochenmarkes, welche sich auch mit Hypoplasie des Gefäß- und Geschlechtsapparates verbinden kann; das minder leistungsfähige Mark bildet abnorm haemoglobinarme Erythrozyten.

Morawitz endlich meint, daß bei der Gegensätzlichkeit der Anschauungen die Dinge offenbar sehr verwickelt liegen müssen. Es könne sich nicht einfach um eine Hypo- oder Hyperfunktion der Ovarien handeln, weil dann vermutlich Beobachtungen nach Ovariektomie oder Behandlung mit Ovarialsubstanz irgend etwas zur Aufklärung über das Wesen der Chlorose beigetragen hätten, was nicht der Fall ist. Deshalb weist er auf die zwar noch ungenügend bekannten, aber doch sichergestellten vielfachen und innigen Beziehungen der verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion untereinander hin und besonders auf das von verschiedenen Seiten wiederholt betonte Vorkommen von Schilddrüsenschwellungen und Teilerscheinungen einer Hyperthyreose im Verlaufe der Chlorose. In Störungen dieser Beziehungen zwischen den Drüsen mit innerer Sekretion dürfte in Zukunft wohl die Grundlage für die Entstehung der Chlorose gefunden werden.

Naegeli aber erklärt alle Deutungsversuche für unbefriedigend und macht auch nicht den Versuch einer eigenen Erklärung. Nur auf der Annahme des Bestehens einer Disposition beharrt er mit aller Sicherheit. Im übrigen sagt er: ignoramus!

*

3) Ableitung der eigenen Auffassung.

Meine Herren! Daß wir über Wesen und Entstehung der Bleichsucht nichts Abschließendes wissen, ist, wie Sie bereits zur Genüge gesehen haben, eine unleugbare Tatsache; aber ich hielte es doch nicht für zweckmäßig, wenn wir uns durch diesen Mangel auch den Mut

*) Münchner med. Wochenschr., 1899., Nr. 29.

nehmen ließen, uns bezüglich dieser Fragen überhaupt etwas zu denken. Ich möchte daher aus dem Vorausgeschickten und aus manchen noch nicht erwähnten Beobachtungen dasjenige in Kürze zusammenfassen, was mir für eine moderne und möglichst allgemeingültige Auffassung vom Wesen und der Entstehung der Chlorose belangreich zu sein scheint.

Zunächst müssen wir festhalten, daß nach unseren heutigen Kenntnissen die Chlorose sich als eine eigenartige und selbständige Krankheit darstellt, welche mit seltenen Ausnahmen an das weibliche Geschlecht und in diesem an die Pubertätszeit und das sich ihr anschließende Jahrzehnt gebunden ist und welche sich klinisch in allererster Linie durch eine verschiedengradige Chloranaemie und deren Begleiterscheinungen kennzeichnet, ohne daß irgend eine der sonst zu gleichen Blutveränderungen führenden Ursachen wirksam wäre.

In der Chloranaemie ist aber das Wesen der Chlorose nicht erschöpft, sondern die Anaemie ist nur das unentbehrliche und hervorspringendste Symptom im Krankheitsbilde. Neben ihr und zum Teile vollkommen unabhängig oder nur teilweise von ihr abhängig verlaufen andere Störungen, so im Bereiche des Nervensystemes, besonders der Vasomotoren, im Bereiche des Herz- und Gefäßsystemes, im Bereiche der Geschlechtsorgane und mancher anderen Drüsen mit innerer Sekretion — Störungen, welche auch unter anderen Umständen getrennt vom Krankheitsbilde der Chlorose zur Beobachtung gelangen, also wohl nicht sein Wesen ausmachen, aber in seinem Wesen mitbegründet sind. So steht es ja allerdings auch mit der Veränderung des Blutbildes: Sie macht nicht das Wesen der Chlorose aus, ist aber in ihrem Wesen begründet. Hier kommt aber dazu, daß sie ein unentbehrlicher und allein gar nicht vorkommender Teil des ganzen Krankheitsbildes ist, was von den gerade angeführten Störungen in den anderen Gebieten nicht gesagt werden darf. Es kann aber wohl sein, daß einmal die Blutveränderung nicht wie gewöhnlich das ganze Bild souverän beherrscht, sondern daß sie bei starkem Hervortreten anderer Teilerscheinungen des Symptomenbildes mehr im Hintergrunde bleibt; ganz fehlen, bzw. unkenntlich sein darf sie aber nicht, soferne die Diagnose

Chlorose mit innerer Berechtigung gestellt werden soll. Eine vorsichtige Ausnahme darf man nur in solchen Fällen zulassen, wo als Rezidiv einer früher typischen Chlorose ein ihr entsprechendes klinisches Gesamtbild zunächst ohne ausgesprochene Blutveränderung auftritt. Aber auch hier muß dann mindestens als Adjuvans die prompte und ausschließliche Heilwirkung von Eisenpräparaten zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden. Das wären also formes frustes, wie sie auch bei anderen Krankheitsbildern nicht selten vorkommen und sich allgemeine Geltung verschafft haben, bei deren Diagnose aber jederzeit die allergrößte Sorgfalt und Vorsicht und die Zuhilfenahme aller modernen Hilfsmittel erforderlich ist. Jede leichtsinnige Handhabung des Begriffes der formes frustes kann nur zu schweren diagnostischen und therapeutischen Jrrtümern, zu einer Mißachtung gesicherter wesentlicher Tatsachen und zu einer mehr oder minder folgenschweren Verwirrung der Begriffe führen. Ebenso darf die Diagnose einer Chlorose auch mit vollentwickeltem Blutbilde unter anderen als den eingangs angegebenen Verhältnissen jederzeit nur mit Berücksichtigung aller sonstigen Möglichkeiten bei lückenloser allseitiger Begründung gestellt werden; doch ist das ausnahmsweise Vorkommen echter Formen von Chlorose im höheren Alter und während des Klimakteriums bei Frauen und in der Entwicklungszeit bei jungen Männern zuzugeben.

Was die Ursachen der Chlorose betrifft, so wissen wir nur, daß eine große Zahl von Organveränderungen sowohl als von äußeren Schädlichkeiten, die allesamt im Laufe der Zeit auch als eigentliche Ursachen der Krankheit angesprochen wurden, nur als Hilfsursachen, als disponierende oder als auslösende Momente betrachtet werden können. Als disponierend kommen zunächst in Betracht: Abstammung von selbst chlorotisch gewesenen Müttern, auf welche französische Autoren, besonders Potain*), großes Gewicht legen, Abstammung von tuberkulösen oder syphilitischen oder durch andere Infektionskrankheiten oder durch Alkoholismus geschwächten oder von zu alten Eltern. Unter solchen Umständen kommt die Chlorose auch relativ häufig bei mehreren Schwestern zum Ausbruche. Weiters sind zu nennen: schwächliche

---

*) Zit. nach Hayem, S. 656.

Konstitution, besonders lymphatischer oder hypoplastischer Habitus, zum Teile mit angeborener Enge und Zartheit des Gefäßsystemes, zum Teile mit mangelhafter Entwicklung des Geschlechtsapparates und hie und da auch mit anderen Hemmungsbildungen. Ebenso ferner allgemeine Schwächung des Organismus durch schwere Erkrankungen im Kindesalter und schwächliche, zarte Konstitution mit Neigung zu Eingeweidesenkung überhaupt. — Endlich kommen als begünstigende und auslösende Ursachen noch in Betracht: längerdauernder Aufenthalt in schlechten Wohn- und Arbeitsräumen und unter ungünstigen hygienischen Bedingungen (Mangel von Luft und Licht), das Leben bei schlechter oder unzweckmäßiger Ernährung, unzureichender Kleidung, bei schwerer körperlicher oder geistiger Arbeitsleistung ohne die gehörigen Erholungspausen und ohne genügenden Aufenthalt in freier Luft. Vielleicht spielen auch Anomalien in der Betätigung der Geschlechtssphäre eine Rolle.

Alle diese disponierenden und auslösenden Momente sind an sich weder einzeln noch in ihrer Gesamtheit imstande, das Krankheitsbild der Chlorose zu erzeugen; sie können sein Auftreten nur befördern, wenn die Anlage dazu vorhanden ist. Ohne den Begriff der individuellen Disposition, welche aber an keine der oben angeführten körperlichen Eigenheiten gebunden ist, kommen wir bei der Frage nach der Entstehung der Chlorose unmöglich aus, wenigstens vorläufig nicht. Es kann ja sein, daß wir ihn entbehren können, wenn wir einmal ganz genau die Ursache und das Wesen der Erkrankung zu umschreiben und die Pathogenese des ganzen Krankheitsbildes restlos zu erklären vermögen. Bisher aber können wir nur sagen, daß alle jene inneren und äußeren Eigenheiten und Umstände, welchen wir einen Einfluß auf das Entstehen unserer Krankheit zuschreiben müssen, viel häufiger einzeln und in ihrer Gesamtheit und unter anscheinend ganz den gleichen Bedingungen wirksam sein können, ohne das Krankheitsbild einer Bleichsucht zu erzeugen, als in Verbindung mit ihm. Was aber hinter dem Worte «Disposition» in diesem Falle zu suchen ist — dafür können wir bislang beinahe nur negative Anhaltspunkte geltend machen.

Zunächst haben die verschiedenartigsten Untersuchungen ergeben, daß es sich bei der Entstehung der chlorotischen Anaemie, von der wir immer ausgehen müssen, nicht um eine

vermehrte Zerstörung von Haemoglobin oder Erythrozytensubstanz überhaupt handelt. Es finden sich weder im Blute selbst Anzeichen dafür, noch in den Ausscheidungen des Körpers die Produkte eines gesteigerten Haemoglobinzerfalles, noch Ablagerungen seiner Abkömmlinge in den betreffenden inneren Organen. Es haben sich auch die chlorotischen Erythrozyten als normal widerstandsfähig gegenüber einwirkenden Schädlichkeiten erwiesen. Außerdem hat sich ergeben, daß das Blutplasma, im Gegensatze zu den Befunden bei allen haemophthisischen Anaemieformen, bei der Bleichsucht sowohl in seiner Zusammensetzung als in seinem spezifischen Gewichte geradezu vollkommen normal beschaffen ist, nur scheint es sich oftmals um eine Vermehrung des Plasmas, eine Polyplasmie zu handeln. — Es fehlt demnach einerseits wirklich jeder Anhaltspunkt für einen gesteigerten Blutzerfall; die Haemoglobinarmut der Erythrozyten kann also nur auf einer primär mangelhaften Synthese im Knochenmarke beruhen. Die Vermehrung des Blutplasmas bei schweren Fällen im Zusammenhalte mit einer dann zumeist sehr auffälligen serösen Durchtränkung der Gewebe, die sich durch das gedunsene, schwammige Aussehen, das Auftreten leichter Ödeme und transsudativer Erscheinungen z. B. in atelektatischen Lungenrandpartien zu erkennen gibt, spricht auf der anderen Seite für eine Störung im Wasserhaushalte des Organismus, also für eine Schädigung des Stoffwechsels. Im gleichen Sinne dürfte auch zum Teile die auffällige Stärke der nach dem klinischen Bilde anzunehmenden Herzmuskeldegeneration zu deuten sein, vielleicht auch die große Schwäche der Skelettmuskulatur, während doch der Sauerstoffumsatz nach eingehenden Untersuchungen kaum gelitten hat.

Es müssen also wohl ganz eigenartige Störungen im inneren Zelleben stattfinden, deren hervorstechendste eben die mangelhafte Haemoglobinproduktion seitens der Erythrozyten darstellt. Auch diese ist ja eine vitale Zellfunktion; das Haemoglobin wird der Zelle nicht fertig zugeführt, sondern in ihr erst synthetisch gebildet. Es scheint heute nicht mehr wahrscheinlich, daß für die Haemoglobinsynthese bei den Chlorotischen die Rohstoffe fehlen, sondern es dürfte die synthetische Energie der Zelle in erster Linie gelitten haben. Diese Störung tritt zuerst auf den Plan und erst bei längerer Dauer dieser Funktionsstörung oder bei höheren Graden leidet dann

anscheinend auch die proliferative Energie, die Zellbildung wird quantitativ ungenügend, während sie in den Anfangsstadien und in leichteren Fällen noch ausreicht. Dem entspricht im allgemeinen auch der Leukozytenbefund des Blutes, welcher in leichten Fällen und während der Rückbildung auf eine normale oder sogar lebhafte Tätigkeit des leukoblastischen Apparates hinweist, auf der Höhe mittelschwerer und schwerer Fälle aber ganz gewöhnlich ein Bild der Erschöpfung auch dieses genetisch mit dem erythroblastischen Apparate innig verbundenen Systems darbietet.

Wenn wir diese Feststellungen hören, drängt sich uns unwillkürlich die Erinnerung an die alte Hypothese Immermanns auf, welcher als Grundlage der Chlorose eine «plastische Adynamie und funktionelle Anergie der zytogenen Apparate» bezeichnet. Aber die logische Kette ist noch nicht geschlossen. Wir müssen auch noch erwägen, ob diese Funktionsstörung des Markgewebes nicht etwa nur sekundär, die typische Folge einer eigenartigen, primär anderweitig im Organismus sitzenden Schädlichkeit ist.

Wenn wir dieser Frage nähertreten, müssen wir mit Rücksicht auf den unleugbaren Zusammenhang der Chlorose mit der Entwicklungszeit der weiblichen Geschlechtsorgane immer wieder von diesen, und zwar naturgemäß von der weiblichen Keimdrüse ausgehen. Wir wissen heute, daß die Keimdrüsen nicht nur die Aufgabe haben, Spermatozoen und Eier zu liefern, sondern daß sie auch eine hochbedeutsame Rolle spielen für die Entwicklung des ganzen Körperbaues und für die Eigenart der nervösen und psychischen Entwicklung, und man hat sich demgemäß gewöhnt, neben der äußeren auch eine innere Sekretion der Keimdrüsen anzunehmen.

Für den Hoden kennt man auch das Substrat dieser inneren Sekretion genauer, die sogenannten «Zwischenzellen». Bezüglich des Ovariums ist man aber noch im unklaren und hat sich nur gewöhnt, mit der unabweislichen Notwendigkeit der Annahme einer inneren Sekretion als einer Tatsache zu rechnen, ohne deren Substrat zu kennen. Wir wissen nur, besonders aus den Untersuchungen von Bartel und Herrmann*), daß bei einer gewissen Konstitutionsanomalie,

*) Monatsschr. für Geburtshilfe und Gynaekologie, Bd. 33, H. 2, 1911.

welche sich häufig durch das Vorhandensein eines Status thymicus oder Status lymphaticus oder durch die Vereinigung beider und durch sonstige Charaktere (z. B. Hirnhypertrophie) zu erkennen gibt, auch Bildungsanomalien im Eierstocke regelmäßig gefunden werden, indem die Rindenschichte außergewöhnlich bindegewebsreich ist und sich das Bindegewebe auch in der Follikelschichte in abnormer Stärke zur Geltung bringt. Aber diese Untersuchungen erklären uns vorläufig zwar die sexuelle Minderwertigkeit dieser Eierstöcke, indem das Platzen der Follikel und das Freiwerden der Ovula durch die bindegewebige Rindenschichte behindert wird, sie geben uns aber noch kein genügendes Substrat für die Beurteilung der inneren Sekretion, welche ja offenbar auch hier an zellige Elemente des Zwischengewebes gebunden sein dürfte.

Wenn also diese Befunde schon zur Beurteilung der inneren Sekretion der Eierstöcke überhaupt kein befriedigendes Material liefern, so sind wir bezüglich solcher Vorkommnisse bei Chlorotischen umsomehr auf bloße Annahmen angewiesen, als ja hier überhaupt anatomische Untersuchungen über das Verhalten der Eierstöcke fehlen. Und wenn wir auch eine Anomalie der inneren Sekretion der Eierstöcke bei jeder Chlorose als gegeben annehmen wollen, so kommen wir damit allein doch nicht aus. Gewiß erleidet die innere Sekretion der Eierstöcke die eingreifendsten Veränderungen während der klimakterischen Involution dieser Organe ; sie dürfte hier schließlich ganz ausfallen, und zweifellos geschieht dies bei der operativen Entfernung. Und doch ist noch niemals durch Entfernung beider Eierstöcke beim Weibe ein chlorotischer Symptomenkomplex erzeugt worden, und ebenso kommt ein solcher, wenn überhaupt, so doch ganz gewiß nur äußerst ausnahmsweise in den Vorstadien des Klimakteriums und während dieses selbst zustande.

Aber da kann man mit einer gewissen Berechtigung einwenden, daß der inneren Sekretion der Eierstöcke während der Pubertätsentwicklung des ganzen Körpers eine wesentlich größere Rolle zufallen könne als in jedem späteren Lebensalter, sobald die Körperentwicklung einmal abgeschlossen ist. Dieser Frage haben Breuer und v. Seiller*) eine außerordentlich mühsame und exakte experimentelle Arbeit

*) Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 30, u. Arch. f. exp. Path., Bd. 50, Heft 3—4.

gewidmet und haben ein positives Ergebnis erhalten. Bei erwachsenen Hündinnen hatte die aseptische Entfernung beider Eierstöcke keinen Einfluß auf die Beschaffenheit des Blutes. Bei 13 im Wachstum begriffenen, 6—10 Monate alten Hündinnen dagegen erzielten die Autoren durch eine tadellos aseptische Kastration ausnahmslos ein ausgesprochenes Sinken der Werte von Erythrozyten und Haemoglobin, welche Werte aber einander vollkommen parallel gingen, so daß der Färbeindex niemals wesentlich verändert wurde. Der Erythrozytenverlust betrug bis zu 3½ Millionen, der Verlust an Haemoglobin bis zu 70% ; auf der Höhe der Anaemie fanden sich einzelne Normoblasten, dabei bestanden aber keinerlei sonstige Krankheitserscheinungen bei den Tieren und die Anaemie besserte sich sehr langsam wieder. Die Bedeutung des Blutverlustes und anderer Schädlichkeiten während der Operation kann vollkommen ausgeschaltet werden, da die Autoren auch 3 Kontrollversuche mit einer gleichgroßen andersartigen Operation, der supravaginalen Uterusamputation ausführten, ohne jemals irgend eine Verminderung von Erythrozyten und Haemoglobin zu bekommen ; im Gegenteil, beide Werte stiegen an. Es gelang also den Autoren nicht, durch Eierstockentfernung während der Wachstumsperiode das Blutbild einer Chlorose, wohl aber das einer andersartigen beträchtlichen Anaemie zu erzeugen, und sie halten es immerhin für wahrscheinlich, daß auch be der menschlichen Chlorose ein veränderter Einfluß der Eierstöcke auf das Blut zum mindesten ein Teilstück des pathologischen Mechanismus bildet.

Diesen Schluß müssen wir auch als Kliniker vollkommen anerkennen. Die Keimdrüsen, bezw. eine Störung oder selbst der Ausfall ihrer inneren Sekretion sind allein nicht imstande, das haematologische und klinische Bild einer Bleichsucht zu erzeugen, aber ihr mächtiger Einfluß auf die Blutbildung ist wenigstens für die Entwicklungszeit erwiesen ; wenn also nicht ausschließlich, so werden derartige Störungen doch wenigstens zum Teile an der Entstehung der Chlorose mitwirken. Es bleibt uns sonach nichts anderes übrig, als mit v. Noorden und insbesondere mit Morawitz unsere Gedanken den Beziehungen zuzuwenden, welche die verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion untereinander verbinden. Daß diese sehr innige sind, unterliegt keinem Zweifel mehr ; das ist ein ganz eigenes System, das durch feinste

Fäden gegenseitig verbunden ist und dessen einzelne Bestandteile einander in die Hand arbeiten, um den ganzen Stoffwechselhaushalt des Organismus im richtigen Geleise zu erhalten. Klar sind wir uns über diese gewiß äußerst vielseitigen Beziehungen nicht, aber das wissen wir, daß Störungen in gewissen Drüsen und in den gegenseitigen Beziehungen gewisser Drüsen immer wieder ganz typische Folgezustände herbeiführen. So kennen wir namentlich jetzt schon halbwegs die innigen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas, ferner die Bedeutung der Nebennieren und des chromaffinen Systems überhaupt und deren Beziehungen wiederum zu Pankreas und Schilddrüse; und gerade die Chlorose gibt uns Anlaß, die Beziehungen der Ovarien zur Schilddrüse und dem ganzen System der Drüsen mit innerer Sekretion zu prüfen.

Es ist sehr bemerkenswert, daß wir bei so vielen Erkrankungen, welche auf Störungen der inneren Sekretion zurückzuführen sind, Konstitutionsanomalien im Sinne des Lymphatismus oder der Hypoplasie des Gefäßsystemes und des Geschlechtsapparates vorfinden, so bei der Mehrzahl der Addisoniker, bei einer großen Zahl der Fälle von Morbus Basedowi und von Hyperthyreosen überhaupt, und daß sich die Chlorose ohne jeden Zwang dieser Gruppe anfügen läßt. Auch bei ihr finden sich sehr häufig Anzeichen einer solchen Konstitutionsanomalie. Man hat nur bisher gar zu wenig über diese Dinge gewußt und die versteckteren Zeichen der Anomalie gemeiniglich nicht gewürdigt. Gewiß wird sich die Zahl der Beobachtungen, welche von Kombination der Chlorose mit Zeichen einer lymphatischen oder hypoplastischen Konstitution berichten, noch mehren, wenn einmal eine so peinliche Beobachtung der Kranken in gedachter Richtung allgemeiner durchgeführt werden wird, wie sie v. Neusser*) in seiner neuesten Vorlesung über den Status thymico-lymphaticus lehrt.

Hier ist wohl auch der Platz darauf hinzuweisen, daß von verschiedenen Autoren bereits vielfach Beziehungen zwischen Vergrößerung und Funktionsstörung im Bereiche der Schilddrüse und der Chlorose hervorgehoben worden

*) Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. 4. Heft. Wien und Leipzig, Braumüller, 1911.

sind und ohne Zweifel zu Recht bestehen. Schon vor mehr als einem halben Jahrhundert hat Wunderlich auf das Vorkommen Basedow'scher Züge bei der Chlorose hingewiesen, manche Franzosen gingen sogar bis zu einer Identifizierung beider Krankheitsprozesse, gegen welchen Vorgang sich wieder Teissier*) und Hayem**) wenden mußten, die aber trotzdem hervorheben, daß eine gewisse Verwandtschaft zwischen beiden bestehe und daß die Chlorose der Entstehung des Basedow gewissermaßen den Boden ebnen könne. In Wien hat speziell Chvostek***) auf das häufige Vorkommen von Strumen und von Basedowzügen im Verlaufe der Chlorose aufmerksam gemacht, und jeder erfahrene Beobachter wird sich an solche Fälle erinnern können. Ich möchte weiters auf das beiden Krankheitsformen gemeinsame Hervortreten vasomotorischer Störungen hinweisen, vielleicht auch auf die Steigerung der Oxydationsvorgänge, welche zwar bei Chlorose in geringerem Maße als bei entwickelter Hyperthyreose, aber doch merklich hervortritt; allerdings ist sie auch ein Symptom anderer anaemischer Zustände verschiedenster Ätiologie und Genese. Weiters darf man nicht vergessen, daß bei Basedowkranken zwar selten aber doch hie und da auch symptomatische Anaemien verschiedenen Grades beobachtet werden, die allerdings morphologisch nicht in das Gebiet der Chlorose gehören, und daß sich häufig eine auffällige Verminderung der Granulozytenzahl im Blute beobachten läßt.

Alle diese Vorkommnisse darf man weder übersehen noch einseitig überschätzen. Ich habe sie nur hervorgehoben, um zu zeigen, daß gewisse Züge im klinischen Bilde der Chlorose auf ganz innige Beziehungen zwischen den ihr zugrunde liegenden anatomischen und biologischen Verhältnissen und Vorgängen und den diesbezüglichen Vorkommnissen bei anderen Erkrankungen im Gebiete der Drüsen mit innerer Sekretion hinweisen. Immer stehen die Krankheiten dieser Gruppe unter der Herrschaft der Funktionsstörung einer bestimmten Drüse. So ist der Diabetes eine Erkrankung, deren maßgebendes Symptom durch eine Störung der inneren Sekretion des Pankreas infolge einer Lä-

*) Zit. nach Luzet.
**) l. c.
***) Wiener klin. Wochenschr., 1893.

sion der Langerhans'schen Inseln hervorgebracht wird*); die meisten Erscheinungen des Krankheitsbildes hängen mit dieser Störung zusammen, aber nicht alle restlos. So ist der Basedow bedingt im wesentlichen durch eine Steigerung der inneren Sekretion der Schilddrüse, der Addison durch den Ausfall der inneren Sekretion seitens des chromaffinen Systems, speziell der Nebennierenrinde. Trotzdem aber bei allen diesen Erkrankungen die Funktionsstörung einer bestimmten Drüse das ganze Blid beherrscht und der Krankheit ihren Stempel aufdrückt, so treten doch vielfach bei ihnen auch Symptome hervor, welche auf Störungen in den Beziehungen zu den anderen Mitgliedern dieser «freien Vereinigung» der Drüsen mit innerer Sekretion hinweisen.

Von den Keimdrüsen gehen unter verschiedenen äußeren Bedingungen auch verschiedene Krankheitsbilder aus, denen offenbar auch verschiedenartige sekretorische und biologische Anomalien zugrunde liegen. Beim Manne ist weder die Entwicklung der Keimdrüsen und das Erwachen ihrer Funktion, noch das Erlöschen ihrer Betätigung so scharf umschrieben und so stürmisch als wie beim Weibe. Auch spielt beim Weibe im allgemeinen die sexuelle Sphäre für Körper und Psyche eine größere Rolle als beim Manne, und endlich ist zwar im Prinzipe eine Gleichartigkeit der Bedeutung der inneren Sekretion der Keimdrüsen bei beiden Geschlechtern anzunehmen, aber wir können doch ihre volle Identität weder behaupten noch auch nur wahrscheinlich machen. Tatsächlich kommen beim männlichen Geschlechte viel seltener Krankheitserscheinungen vor, welche auf Störungen in der inneren Sekretion der Keimdrüsen zurückgeführt werden könnten, am ehesten noch nervöse Symptomenkomplexe sowohl in der Entwicklungszeit als etwa gegen Ende der Fünfzigerjahre. Beim Weibe aber sind solche Störungen häufig, sowohl in der Entwicklungs- als in der Rückbildungsperiode. Beiden sind nervöse Erscheinungen zu eigen, besonders vasomotorische Anomalien spielen eine Rolle und sie beherrschen häufig insbesondere das Bild der klimakterischen Störungen. In der Entwicklungszeit oder im Anschlusse an sie aber liegen offenkundig häufig besondere Bedingungen vor, welche dann eine das ganze

*) s. diesbezüglich den schönen Vortrag von Weichselbaum, Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 5.

Krankheitsbild beherrschende Mitschädigung des Blutbildungssystemes hervorbringen, und erst durch diese Veränderungen wird jene scharf umgrenzte Krankheit gekennzeichnet, welche wir als Chlorose kennen. Nur ganz ausnahmsweise kommt es beim Weibe im späteren Lebensalter und noch seltener beim Manne während der Pubertät zu solcher Erkrankung.

Warum das just so ist, darüber herrscht ja noch lange keine Klarheit. Aber der Einblick in diese Verhältnisse ist angebahnt und wir dürfen hoffen, über kurz oder lang eine Aufklärung darüber zu bekommen, wieviel von der heute noch rätselhaften «Disposition» zur Erkrankung an Chlorose auf eine anatomische oder biologische Minderwertigkeit der Konstitution und wieviel auf Anomalien in der inneren Sekretion der Eierstöcke und auf Störungen in den Beziehungen dieser zu den anderen Drüsen mit innerer Sekretion zu setzen ist. Notwendig sind offenbar beide Elemente: Eine gewisse funktionelle Minderwertigkeit des Blutbildungssystemes und eine seine vitale Betätigung in bestimmter Richtung einschränkende oder hemmende Wirkung, welche unter dem vorwiegenden Einflusse der weiblichen Keimdrüsen vermutlich von seiten des Systems der Drüsen mit innerer Sekretion ausgeübt wird.

Sonst könnte die Chlorose nicht in der Art und unter den Bedingungen entstehen, wie es tatsächlich der Fall ist.

30. Vorlesung.

(II. Klinisches Bild der Chlorose.)

Ich habe nicht die Absicht, meine Herren, Ihnen durch diese Vorträge einen Teil der Vorlesungen über innere Klinik zu ersetzen, sondern ich gedenke in ihnen vor allem das zu sagen, was über ein spezielles Arbeitsgebiet in den klinischen Vorlesungen entweder gar nicht enthalten zu sein pflegt oder doch meistens stiefmütterlich behandelt wird. Deshalb liegt es nicht in meinem Plane, der klinischen Symptomatologie der sogenannten Blutkrankheiten weitschweifende und in alle Einzelheiten eingehende Besprechungen zu widmen. Ich werde sie in knappen Zügen schildern, so daß Sie ein Gesamtbild ihrer klinischen Erscheinung bekommen, in dem nichts Wesentliches fehlt, in dem aber auch die Einzelheiten nicht bis zur Verwischung des Gesamteindruckes ausgemalt sind. Das Hauptgewicht aber möchte ich legen auf das Wesen der Krankheiten, auf ihre Entstehung, ihren Zusammenhang mit anderen verwandten Krankheitsformen und naturgemäß schließlich auf die Blutbefunde, derenthalben ja die ganze Arbeit in erster Linie zustande gekommen ist. Ich sage Ihnen das im vorhinein, damit Sie nicht etwa dann über die relative Magerkeit der sogleich zu gebenden klinisch-symptomatologischen Schilderung betroffen sind.

Ich stelle die Beschreibung der klinischen Erscheinungen m i t A u s n a h m e des Blutbildes voran, widme diesem letzteren einen eigenen Abschnitt und gehe erst dann auf den Verlauf und die Behandlung der Krankheit

ein. Auch in diesem letzteren Kapitel werde ich mich mehr mit dem Wesen und mit der Frage einer zweckmäßigen Durchführung des als richtig erkannten Prinzipes als mit technischen Einzelheiten befassen.

Klinisches Bild der leichten Chlorose.

Die Bleichsucht befällt, wie wir gesehen haben, mit seltenen Ausnahmen das weibliche Geschlecht im Alter zwischen 14 und 24 Jahren.

1) Erscheinungen im Beginne der Krankheit.

Der Beginn der Krankheit ist regelmäßig ein ganz allmählicher, schleichender. Zuerst treten subjektive Störungen hervor; die jungen Mädchen klagen über leichte Ermüdbarkeit, besonders frühmorgens, haben eine gewisse Neigung zu Trägheit und Schlaffheit, welche ihnen vielleicht früher vollkommen fremd war, kommen leicht außer Atem, wenn sie auch nur Beschäftigungen üben, die sie früher ohne jede Beschwerde durchgeführt haben, klagen dabei oftmals über Herzklopfen, mitunter auch schon früh über Schwindel, Ohrensausen und flüchtiges Dunkelsehen. Mitunter ist auch der Appetit schlechter oder launisch, es besteht schon jetzt manchmal eine Vorliebe für pikante und saure Speisen, für schwarzen Kaffee, geröstete Kaffeebohnen, für kreidige Gegenstände. Sehr bald darnach oder fast zugleich fällt gewöhnlich schon der Umgebung die blasse Farbe des Gesichtes auf, welche sowohl die Haut als die von außen sichtbaren Schleimhäute betrifft. Die Wangen sind bleich, mitunter auch etwas fahl, aber nie ausgesprochen gelb, die Skleren treten auffällig bläulich hervor, die Lippen sind blaß, zumeist auch die Konjunktiven. Mitunter wird wohl, namentlich zu Anfang, die Blässe leicht verdeckt durch die meist vorhandene Neigung zu plötzlicher Gefäßerweiterung im Gesichte unter psychischen Einflüssen, aber zumeist nur für ein ungeübtes Auge. Den Geübten vermögen weder rote Wangen über das Bestehen einer Chlorose, noch bleiche Wangen über das Fehlen einer Anaemie zu täuschen. Als ein sehr wichtiges Hilfsmittel, wo andere im Stiche lassen, empfehle ich Ihnen die Besichtigung der Zunge, die viel weniger vasomotorischen Einflüssen ausgesetzt ist als die Körperdecke. Was sie Ihnen

über die Blutbeschaffenheit zu sagen vermag, wird Sie selten täuschen; aber eine gewisse Übung ist auch hiezu notwendig.

2) Symptome der ausgebildeten Erkrankung.

Hat man Gelegenheit, eine solche Leichtkranke zu untersuchen, so findet man außer der ausgesprochenen Blässe der allgemeinen Decke und der sichtbaren Schleimhäute zunächst nur geringe Veränderungen. Es besteht noch keine Gedunsenheit der Haut und Ödeme sind nirgends nachzuweisen. Der Ernährungszustand ist wechselnd. Recht häufig ist er geradezu auffällig gut, die Mädchen erscheinen fett und wohlbeleibt, wobei dann ihre Müdigkeit besonders auffällt. In anderen Fällen aber, speziell bei solchen, die unter ungünstigen äußeren Verhältnissen leben und schwer arbeiten mußten, hat die Ernährung gelitten, sie sind entweder gegen früher wesentlich abgemagert, oder sie waren von vorneherein fettlos und sehen jetzt nur umso schlaffer aus. — Temperatursteigerungen fehlen in allen unkomplizierten Fällen dieses Grades.

Die Sinnesorgane, speziell das Auge, sind ohne jeden objektiven Befund, ebenso das ganze Gebiet des Schädels, wenn nicht etwa Reste lymphatischer Hyperplasien im Nasenrachenraume, vergrößerte Tonsillen, leichte Schwellungen der zervikalen, nuchalen und supraklavikularen Drüsen als Anzeichen einer lymphatischen Konstitution vorhanden sind. Die Venen am Halse sind nicht erweitert, zeigen höchstens leichten negativen Puls, und im Bulbus Venae jugularis hört man, besonders auf der rechten Seite, ein verschieden deutliches, meist aber nicht übermäßig lautes Nonnensausen. Im Jugulum tastet man die Aorta; wenn nicht, so kann das wieder ein Zeichen einer die minderwertige Konstitution begleitenden relativen Gefäßenge sein. — Nicht gar selten findet man eine parenchymatöse oder parenchymatös-kolloide Struma, und sehr oft wird die Angabe gemacht, daß der «Blähhals» zwar schon früher bestanden habe, aber seit dem Einsetzen der Bleichsuchtsymptome gewachsen sei. Mitunter finden sich auch einzelne Erscheinungen einer leichten Hyperthyreose. Gerade bei leichten Chlorosen können durch das Hervortreten der Struma und einzelner Züge des Basedow'schen Symptomenkomplexes mitunter gewisse diagnostische Schwierigkeiten entstehen, welche manchmal erst durch den Erfolg oder Mißerfolg einer eingeleiteten Eisentherapie zur Entscheidung gelangen.

Das Zwerchfell steht häufig etwas hoch, die Lungen weisen aber einen völlig negativen Befund auf, abgesehen etwa von basalem atelektatischem Randknistern bei tiefer Atmung. — Das Herz liegt in solchen Fällen, namentlich bei Zwerchfellhochstand, stärker horizontal als sonst, die Spitze im 4. linken Interkostalraume, etwa in der rekonstruierten Mamillarlinie (Medioklavikularlinie); das unterste Sternum ist leicht gedämpft, die Dämpfung der Herzbasis beginnt schon im 2. Interkostalraume oder doch am oberen Rande der 3. Rippe. Die Herzaktion ist durch Bewegung oder durch psychische Erregung abnorm beeinflußbar, und überhaupt besteht Neigung zu Pulsbeschleunigung. Bei der Auskultation findet man zumeist schon jetzt an der Spitze oder wenigstens an der Herzbasis links neben dem Brustbein ein weiches systolisches Geräusch, einmal deutlicher hier, einmal dort: der erste Ton ist daneben zu hören und erscheint an der Trikuspidalis und Aorta beinahe oder wirklich rein. Der zweite Ton ist an der Basis häufig auffällig laut, und zwar beiderseits gleich, ohne daß irgend ein Anhaltspunkt für eine Drucksteigerung in einem der beiden Kreislaufsysteme bestünde (zarte Gefäße, rascher Blutstrom, Wanddrängung des Herzens). Der Blutdruck bewegt sich innerhalb normaler Grenzen. Der Puls ist labil, sonst von normaler Qualität.

Im Abdomen fällt oftmals leichter Meteorismus auf: ist der Körperbau schlank, schmal und flach, dann fehlen wohl nie die Zeichen einer allgemeinen Splanchnoptose verschiedenen Grades. Dann tastet man beide Nieren, einmal deutlicher die rechte, gar nicht selten aber auch die linke: sie sind ziemlich beweglich, mitunter druckempfindlich, besonders bei Hervortreten sonstiger nervöser Erscheinungen. Auch der Leberrand ist in solchen Fällen namentlich rechts oft ziemlich deutlich unterhalb des Rippenbogens tastbar, das Organ aber weich. Der Magen plätschert dann zumeist, wenn er einigermaßen gefüllt ist, bis zum Nabel herab oder auch noch 1—2—3 Querfinger weiter nach unten, ohne daß die Röntgenuntersuchung eine «Dilatation» eine quere Dehnung, von der so oft fälschlich die Rede ist, nachzuweisen vermöchte. Es ist einfach ein «längsgedehnter», tiefstehender, motorisch durchaus suffizienter Magen, der nicht der Chlorose eigentümlich ist, sondern der Splanchnoptose. Von seiten des Darmes fehlen weitere

Erscheinungen, es besteht höchstens Stuhlträgheit. Die Milz ist häufig gerade unter dem Rippenbogen tastbar, doch ist es sehr oft unmöglich zu entscheiden, ob sie etwas vergrößert ist oder nur tief steht; leichte Vergrößerungen sind jedenfalls möglich, bei den leichten Fällen aber nicht gewöhnlich.

Die äußeren Geschlechtsteile können vollkommen dem Alter der Kranken entsprechend entwickelt sein, sowohl was die Ausbildung der Labien und Vulva überhaupt, als die Behaarung des Mons Veneris und der Schamlippen, als was die Entwicklung der Brustdrüsen und die Behaarung in den Achselhöhlen betrifft. Mitunter aber findet man da Hypoplasien des allerschwersten Grades, z. B.: gut ententwickelte Brüste, aber vollkommen mangelhafte Behaarung und kindliche Formation an dem kindlich kleinen äußeren Genitale, Fehlen oder äußerste Mangelhaftigkeit der Achselhaare bei tief in die Schläfe und in die Stirne herein reichendem Haarwuchs am Schädel. Das ist wieder ein Zeichen der lymphatischen Konstitution. In solchen Fällen läßt sich dann häufig auch ein infantil geformter Uterus mit langer Cervix nachweisen.

Im Zusammenhange mit der Genitalentwicklung steht gewöhnlich die allgemeine Entwicklung der Körperformen. Mädchen mit voll oder geradezu üppig entwickeltem Genitalsystem zeigen gewöhnlich auch vollentwickelte weibliche Formen: weit ausladendes Becken, volle Rundung der Oberschenkel, des Gesäßes und der Arme, also reichen Fettpolster; gut entwickelte Brüste, gute Warzen, große Warzenhöfe. Die Unterlänge (Fußsohle bis Symphyse) ist etwas kürzer als die Oberlänge (Symphyse bis Scheitel): die natürliche Kurzbeinigkeit des weiblichen Geschlechtes tritt deutlich zu Tage. Die Arme sind im Ellbogengelenke etwas überstreckbar. — Im Gegensatze hiezu ist bei den genitalhypoplastischen Mädchen die ganze Körperform oftmals auffällig kindlich, manchmal geradezu viril. Wohl sind trotzdem nicht selten die Mammae groß (Fettbrüste), häufig sind aber auch sie rudimentär. Die Breite des Beckengürtels fehlt, die Rundung der Oberschenkel, des Gesäßes und der Arme wird vermißt, der ganze Körper macht einen auffällig unharmonischen, manchmal geradezu eckigen Eindruck. Mitunter zeigen sich, besonders bei älteren

Mädchen, männliche Züge: Es fehlt die geradlinige Abgrenzung der Schambehaarung nach oben, es läuft vielmehr wie beim Manne ein Behaarungszug entlang der linea alba zum Nabel hinauf; mitunter sind die Warzenhöfe haarreich und auch über dem Brustbeine sprießen einzelne Haare. Das Becken ist schmal, die Stimme eventuell auffällig tief, der Kehlkopf für eine Frau ungewöhnlich deutlich vorspringend; die Arme sind in der Ellenbeuge nicht überstreckbar, der Unterschied zwischen Ober- und Unterlänge verschwindet, oder das Verhältnis ist sogar umgekehrt. Das sind wiederum Zeichen einer dem Lymphatismus zugehörigen oder ihm nahestehenden Konstitutionsanomalie.

Bei diesen genitalhypoplastischen Mädchen ist oft auch trotz eines nicht mehr so ganz jugendlichen Alters (17—20 Jahre) die Menstruation überhaupt noch nicht eingetreten und bleibt dann auch während der Chlorose, wenigstens bis zu deren Rückbildung aus. Im übrigen ist das Verhalten der Menstruation bei allen Formen der Chlorose zwar nicht direkt gleichmäßig, aber zumeist doch gleichartig. Mitunter war sie schon Jahre oder Monate vor Krankheitsbeginn eingetreten, dann aber wieder ausgeblieben, mitunter war sie vorher regelmäßig, wird aber jetzt mit dem Einsetzen der chlorotischen Erscheinungen schwächer, die Abgänge werden mehr wässerig, die Dauer ist abgekürzt, und sehr gewöhnlich bleibt die Menstruation überhaupt schon im ersten oder wenigstens in den ersten Monaten des sich entwickelnden Krankheitsbildes ganz aus. Nur ausnahmsweise kommen stärkere Blutungen als vordem zustande, das Fehlen einer anderweitigen Genitalerkrankung vorausgesetzt.

Im Harne lassen sich bei derart leichten Fällen keine abnormen Bestandteile nachweisen. Er wird gewöhnlich in normaler Menge abgesondert, ist hellfärbig, enthält kein Serumeiweiß, keinen Zucker, kein Urobilin oder Urobilinogen, höchstens vermehrtes Indikan, und hat etwas gesteigerten Muzin- bezw. Nukleoalbumingehalt. — Ebenso sind im Stuhle keine auffälligen Veränderungen zu finden; selbstverständlich fehlt jede Blutbeimengung, wenn nicht etwa eine komplizierende Proktitis oder Haemorrhoiden bestehen. — An den unteren Extremitäten fehlen alle Veränderungen, selbstverständlich auch Ödeme; die Patellarsehnenreflexe sind entweder einfach erhalten oder sehr häufig gesteigert.

Bild der mittelschweren und schweren Chlorose.

I. Übergangsbilder.

Kommt eine Kranke mit den beschriebenen leichten Krankheitserscheinungen bereits unter günstige Verhältnisse, welche ihr vollkommene körperliche Schonung gestatten, und unter eine zweckmäßige Behandlung, so können die Erscheinungen der Bleichsucht, mag das Mädchen nun hypoplastisch sein oder nicht, entweder teilweise oder völlig in raschem Zuge zurückgehen. Allerdings ist namentlich bei mangelnder Geduld und bei Wiederkehr ungünstiger äußerer Verhältnisse vor vollständiger Gesundung das Wiederauftreten von Nachschüben oder Rezidiven zu fürchten. — Sind aber die Kranken gezwungen, trotz ihrer im Entstehen begriffenen Chlorose unter ungünstigen Verhältnissen weiterzuleben, vor allem körperlich zu arbeiten, zu laufen, Stiegen zu steigen, Fußböden zu bürsten, oder aber in dumpfen Werkstätten zu nähen oder zu sticken oder maschinzuschreiben u. dgl. — fehlt also die Ruhe und Schonung, sind die Lebensverhältnisse unhygienisch und ist die Ernährung unzureichend oder unzweckmäßig, so pflegt die Bleichsucht fortzuschreiten und oft sehr schwere Erscheinungen zu setzen; wir bekommen dann das *klinische Bild einer mittelschweren oder schweren Chlorose.*

Ich gebe Ihnen gleich das schwere Bild wieder, die Übergänge können Sie sich ja leicht ergänzen.

II. Schweres Krankheitsbild.

1) Allgemeinerscheinungen.

Zunächst steigern sich die subjektiven Beschwerden und verschlechtert sich das Aussehen. Die Kranken fühlen sich meist nur im Bette relativ wohl und zeigen ausgesprochene Schlafsucht. Wenn sie sich aufrichten, klagen sie über Schwindel, Ohrensausen und Schwarzwerden vor den Augen, so daß sie sich eine Weile lang stützen müssen, ehe sie sich anzukleiden vermögen. Dabei kommt es auch oftmals zu Übelkeiten oder Brechreiz oder zu wirklichem Erbrechen. Bei jeder stärkeren Bewegung hämmert das Herz, klopfen die Gefäße am Halse und an den Schläfen, tobt es sausend in den Ohren; der Atem wird kurz und mühsam, die Müdigkeit ist übermannend, so daß oftmals die ganze große Furcht vor einer bissigen Dienstfrau dazu gehört, solche Mädchen zur Erfüllung ihrer Dienstverpflichtungen zu bringen. Ohnmachten sind dabei keine Seltenheit.

Gewöhnlich treten jetzt auch stärkere Magenbeschwerden hervor. Die Kranken sind völlig appetitlos, kaum daß die früheren pikanten und sauren Lieblingsgerichte sie noch reizen; sehr oft haben sie Magenschmerzen sowohl vor als nach dem Essen, Brechreiz und in schweren Fällen zunächst unregelmäßiges, später aber auch ganz regelmäßiges Erbrechen nach jeder Nahrungs- oder Flüssigkeitszufuhr oder beim Aufrichten, so daß sie einfach gar nichts mehr vertragen, von fortdauernden Übelkeiten und mitunter sehr heftigen Schmerzen in der Magengegend gequält werden. Die Aufnahme der Vorgeschichte kann in solchen Fällen leicht zu der Annahme eines Magengeschwüres führen. Gewöhnlich besteht weiters hartnäckige Verstopfung.

Dabei hat sich das Aussehen und das psychische Verhalten der Kranken ganz wesentlich geändert. Die früher lebhaften Mädchen sind stumpf und apathisch geworden, schläfrig und verdrossen; sie schlafen förmlich ein, wo sie gehen und stehen, schleppen sich mühsam fort. Ihr Aussehen ist extrem blaß, mit einem graugrünlich fahlen Tone, von welchem ja der griechische Name unserer Krankheit stammt. Die Züge sind welk und dabei gedunsen. Gar häufig erinnert das Gesicht mit den geschwollenen Augenlidern und den pastösen Wangen an das Aussehen eines Nephritikers und es ist nicht selten, daß solche Kranke von den Aufnahmskanzleien der Spitäler mit eben dieser Diagnose den Abteilungen zugewiesen werden. Es findet sich diese pastöse Beschaffenheit der Haut aber nicht nur im Gesichte, sondern am ganzen Körper, und an geeigneten Stellen kann man leichtes Ödem nachweisen, deutliches sehr häufig an den Unterschenkeln; nicht selten ist dabei auch ein leichter Livor an den Lippen, Wangen, Ohren und Nägeln zu sehen als Zeichen bestehender Herzinsuffizienz.

Wenn eine *solche* Kranke ins Spital gebracht wird, bekommen wir sehr häufig einen ganz eigenartigen Eindruck: Das Frauenzimmer liegt wie tot da und schläft den ganzen Tag. Kaum, daß sie ans Urinieren denkt, an das Essen schon gar nicht; dazu muß man sie wecken, und auch dann rührt sie die Speisen kaum an. Oftmals ist sie dabei von den quälendsten Übelkeiten, Kopfschmerz, Sausen und Hämmern in den Ohren, Schwindel und mühsamem Erbrechen geplagt. — Lassen Sie eine solche Arme

ruhig liegen, je länger und je ruhiger, desto besser! Nach ein paar Tagen fängt sie schon selbst an sich zu rühren — ein Zeichen, daß sie es wieder kann. Dann ist gewöhnlich auch schon ihr gedunsenes Aussehen besser geworden, die Ödeme der unteren Extremitäten, am Stamme und an den Augenlidern sind geschwunden, währenddem ein reichlicher, heller, beinahe wässeriger Urin abgesondert wird; die Übelkeiten sind ganz oder doch größtenteils vergangen, der Magenschmerz, das Erbrechen haben aufgehört. Der Appetit regt sich wieder; die Kranke kann wieder lachen und fühlt sich wohl, solange sie ruhig daliegt. Nur wenn sie sich aufsetzt, klagt sie noch über heftiges Herzklopfen, Ohrensausen und Schwindel; aufstehen und sich waschen sind ihr unmögliche Verrichtungen.

Dabei gilt vom Ernährungszustande noch immer, was ich schon oben für die leichteren Fälle gesagt habe. Er hängt oftmals nicht von der bestehenden Erkrankung allein, sondern von dem Zustande vor dieser, von den vorher bestandenen Lebens-, Ernährungs- und Arbeitsbedingungen ab. Gewiß aber können schwer Chlorotische durch ihre Erkrankung auch bedeutend abmagern, wenn sie vermöge ihres Allgemeinzustandes und insbesondere wegen ihrer Magenbeschwerden nur imstande sind, sich unvollkommen oder unzweckmäßig zu ernähren. Die Erkrankung als solche bedingt weder eine Störung in der Nahrungsresorption noch im Stoffumsatze und in der Oxydationsenergie, wie in einwandsfreier Weise seitens der Stoffwechselpathologen nachgewiesen worden ist.

Wenn Sie nun eine Kranke mit diesem schweren Bilde, welches man besonders in Krankenhäusern bei Mädchen der dienenden Klasse zu sehen bekommt, die mit ihrer fortschreitenden Chlorose sich weiter zu arbeiten zwangen oder gezwungen wurden — wenn Sie eine solche Kranke näher untersuchen, so werden Sie neben dem schon beschriebenen Allgemeinzustande etwa den folgenden Befund erheben.

Die Haut und die Schleimhäute sind in hohem Grade blaß, die Skleren treten in ihrer eigenartigen, durchschimmernden Bläue geradezu auffällig hervor. Es scheint dabei vielfach nicht nur die Blässe des Blutes, sondern auch noch eine abnorme Enge der oberflächlichen Gefäße eine

Rolle zu spielen, welche sich hier eben so häufig findet wie sonst bei vasomotorischen Neuropathikern. Deshalb auch hier die besonders häufigen Klagen über Kälte der Hände und Füße, die Vorliebe für abnorm warme Kleidung und für Wärmeflaschen im Bette, das immerwährende Frösteln beim Aufenthalte im Freien. Bemerkenswert ist übrigens, daß bei diesen sehr schweren Fällen häufig, um nicht zu sagen gewöhnlich, die Körpertemperatur leichte Erhöhungen zeigt. Das ist zuerst von Wunderlich festgestellt worden und wurde später von allen Beobachtern bestätigt. Ich kenne überhaupt keine schwere Chlorose mit dem geschilderten Allgemeinzustande, welche nicht die ersten Tage oder selbst bis zu zwei Wochen nach ihrer Spitalsaufnahme Temperaturen, die über 37° hinausgehen und meist bis 37.5 oder 37.8°, aber nur höchst ausnahmsweise noch etwas höher hinaufreichen, mit mehr oder minder großer Regelmäßigkeit dargeboten hätte, ohne daß die mindeste nachweisbare Komplikation bestand. Man wird selbstverständlich immer mit besonderer Ausdauer nach irgend einem versteckten Tuberkuloseherd suchen müssen, aber die Temperatursteigerungen bestehen tatsächlich bei der schweren Chlorose ohne jede andere nachweisbare Ursache ebenso wie bei allen anderen schweren Anaemien.

2) Augen.

Sehr häufig finden sich subjektive Klagen über Flimmern vor den Augen, Verschwimmen der Gegenstände bei längerem Zusehen, Schwarzsehen und einen gewissen Druck in den Augen — Erscheinungen, welche die Kranken oftmals beängstigen. v. Noorden teilt einen Fall mit, bei dem während jeder schweren Stuhlentleerung vorübergehend vollkommene Erblindung eintrat und manchmal 4—6 Stunden dauerte, wobei im Augenhintergrunde nur hochgradige Blässe und Gesichtsfeldeinschränkung gefunden wurde. Die leichteren Beschwerden sind zumeist asthenopischer Natur, manchmal findet sich, einem Torpor der Retina entsprechend, auch Hemeralopie, nicht gar selten auch konzentrische Einschränkung des Gesichtsfeldes für alle Empfindungsqualitäten. Bei der Spiegeluntersuchung zeigen sich die Netzhautgefäße auffällig durchsichtig und von glänzenden Reflexstreifen begleitet, oftmals pulsieren sowohl Venen als Arterien. In besonders schweren Fällen finden sich gelegentlich aber auch Erscheinungen schwerer Art, welche mit

subjektiven Sehstörungen verbunden sind und objektiv das Bild einer Neuritis optica oder Neuroretinitis, ja geradezu das einer beginnenden Stauungspapille darbieten können, wie ich das selbst einmal bei einem besonders schweren Falle beobachten konnte. Die Papille ist dann geschwellt, wie ödematös, ihre Grenzen sind verwaschen, die Arterien stärker gefüllt, manchmal finden sich selbst Blutungen und herdförmige Retinaverfettungen, so daß das Bild dem einer Neuroretinitis albuminurica ähneln kann. Es ist fraglich, ob wirklich immer eine Steigerung des Hirndruckes infolge seröser Durchtränkung des Gehirns und der Hirnhäute, wie sie Q u i n c k e durch Lumbalpunktion nachwies, oder mitunter auch nur eine solche Durchtränkung der Optikusscheiden die Ursache dieser Befunde darstellt. Bei einem gerade jetzt noch auf meiner Abteilung in Pflege stehenden schweren Falle von Chlorose, der durch äußerst hartnäckige Kopfschmerzen und leichte Sehstörungen ausgezeichnet war, bestand laut Befund unseres Augenspezialarztes anfänglich eine beiderseitige Neuroretinitis mit einzelnen Blutungen; nach kurzer Zeit traten die entzündlichen Erscheinungen zurück und das Bild glich immer mehr einer Stauungspapille, die auf dem einen Auge in Atrophie überzugehen drohte, so daß ich mich zur Lumbalpunktion entschließen mußte. — Unter sehr hohem Drucke entleerten sich etwa 45 cm^3 einer ganz klaren Spinalflüssigkeit, welche etwa ¼‰ Albumin und mikroskopisch im Zentrifugate nur sehr spärliche Lymphozyten, keine Erythrozyten und kein Fibrin enthielt. — In diesem Falle obwaltet sonach kein Zweifel an dem Bestehen eines gewissen Hydrozephalus. — Als Komplikationen am Auge kommen bei Chlorose noch Chorioiditis, Jridozyklitis und Skleritis gelegentlich zur Beobachtung.

3) Kopf und Hals.

Von seiten des G e h ö r e s liegen nur selten subjektive Störungen, vorübergehende Abnahme der Hörschärfe im Zusammenhange mit Schwindel oder Ohnmachtsanwandlungen vor, niemals objektive Veränderungen. — Seitens der N a s e und der M u n d - R a c h e n o r g a n e fehlen gewöhnlich Störungen, abgesehen von jenen, die von etwaigen lymphatischen Hyperplasien ausgehen. Mitunter ist ein lästiger Foetor ex ore vorhanden, den man früher gerne mit der supponierten Subazidität des Magens in Zusammenhang brachte, der aber wohl von Zersetzungs-

vorgängen in den Sekreten und in Speiseresten namentlich bei mangelhafter Mundpflege herrührt.

Am Halse sehen wir bei den schweren Fällen besonders anfangs sehr gewöhnlich eine auffällig starke Füllung der Venen, teils mit respiratorischer Füllungsschwankung, teils mit negativer Pulsation. Jetzt ist regelmäßig nicht nur im Bulbus der rechten Jugularvene, sondern beiderseits und manchmal auch in kleineren Venenstämmen bis hoch hinauf ein sausendes Nonnengeräusch zu hören.

4) Schilddrüsenerscheinungen.

Auch hier muß ich nochmals auf das häufige Vorkommen von Strumen auch bei mittelschweren und schweren Chlorosen verweisen und auf die gelegentlich hervortretenden Erscheinungen einer mehr oder minder deutlich ausgesprochenen Hyperthyreose. Die Grenze ist hier außerordentlich schwer zu ziehen, weil einzelne Erscheinungen beiden Krankheiten ohnedies gemeinsam sind, so namentlich eine gewisse Tachykardie und vasomotorische Symptome. v. Noorden notiert unter 255 Beobachtungen 34 Fälle, welche zum Teile eine Struma vasculosa allein, zum Teile eine Struma mit einzelnen Basedowsymptomen, zum Teile diese letzteren ohne Struma darboten. Eine besondere Häufigkeit von Strumen bei Chlorose meldet Giudiceandra*); von 70 schweren und mittelschweren Fällen hatten 44 eine stark vergrößerte Schilddrüse, von 70 leichten Fällen nur 13 keine Vergrößerung. Von den 101 Fällen mit vergrößerter Schilddrüse hatten nur 35 keinerlei Basedowsymptome. Der Autor meint, daß die Schilddrüse infolge der Erkrankung an Chlorose sich vergrößere und die Aufgabe habe, Folgen dieser Erkrankung auszugleichen, also entgiftend zu wirken. — Für solche weitgehenden Schlußfolgerungen reichen wohl die bisherigen Beobachtungen und vor allem unsere theoretischen Kenntnisse über das Wesen der Chlorose nicht aus. Wir werden uns mit der Feststellung der häufigen Beziehungen zwischen Chlorose und Schilddrüsenvergrößerung vorläufig begnügen müssen.

5) Lunge und Atmung.

Die Atmung der Chlorotischen ist regelmäßig etwas beschleunigt, bei höheren Graden der Krankheit und

*) Siehe Ref. Fol. haematol. II., 8, 1905.

bei erweitertem Herzen ebenso wie bei körperlicher Tätigkeit natürlich viel stärker als in leichten Fällen, bei normaler Herzgröße und in der Ruhe. Diese Atmungsbeschleunigung ist wohl als ein einfach kompensatorischer Vorgang zu betrachten, teils weil die Atembewegungen regelmäßig mit geringer Muskelkraft, also oberflächlich erfolgen, teils um dem Lungenkreislaufe möglichst reichlich Sauerstoff zuzuführen.

In den Lungen finden sich, von Komplikationen abgesehen, höchstens Zeichen einer stärkeren Durchfeuchtung und der Randatelektase, sowohl an der Basis als in der Umgebung des zumeist jetzt erweiterten Herzens. — Ich muß Sie gerade in dieser Hinsicht auf einzelne Befunde aufmerksam machen, welche leicht zu Jrrtümern Anlaß geben können und die in den diagnostischen und klinischen Lehrbüchern ebenso wie in den klinischen Vorlesungen entweder ganz mißachtet oder nur ganz nebenher erwähnt zu werden pflegen, obgleich sie sowohl theoretisch wie praktisch von Interesse und Bedeutung sind. Wir werden ihnen auch bei anderen schweren Anaemien wieder begegnen, speziell dann, wenn auch dort leichte allgemeine Ödeme bestehen.

Ich meine das Auftreten von ganz eigenartigen Geräuschen in der Umgebung des Herzens, welche zumeist bei der oberflächlichen Atmung dieser Kranken eine ausschließliche Abhängigkeit von der Herztätigkeit aufweisen, so daß sie gemeiniglich für Herzgeräusche gehalten werden, die aber zweifellos in den atelektatischen, stärker durchfeuchteten Randpartien der Lungen entstehen und je nach ihrem akustischen Charakter entweder als systolisches Vesikuläratmen oder als systolisches Knirschen und Knistern bezeichnet werden müssen. Schon oben habe ich davon Erwähnung getan, daß gelegentlich in der etwas sonor oder bei höheren Graden der Druckwirkung von unten her selbst leicht verkürzt schallenden linken Lungenspitze nach längerdauernder Rückenlage ganz feinblasige Rasselgeräusche gehört werden, welche nach ein paar tiefen Atemzügen in sitzender oder aufrechter Körperhaltung wieder verschwunden sind und gewiß nicht auf eine komplizierende Lungenspitzenerkrankung, sondern auf eine geringfügige Transsudation in dem relaxierten Lungengewebe zurückgeführt

werden müssen. Daß bei gleichzeitiger diffuser trockener Bronchitis auf diese Weise im ganzen vorderen Anteile des linken Oberlappens höchst tuberkuloseverdächtige Befunde hervorgebracht werden können, habe ich gleichfalls bereits angeführt und an einem Beispiele erläutert. Von diesen Dingen will ich also jetzt nicht weiter reden.

a) Pneumokardiale Geräusche.

Die Geräusche, von denen ich hier spreche, finden sich immer am lautesten und bei geringer Ausdehnung nur an der Basis des Herzens, dort wo normalerweise der linke Vorhof von einem verhältnismäßig wenig mächtigen Lungenanteil überdeckt wird. Sind sie von beträchtlicher Stärke, so hört man sie auch über dem ganzen Sternum, insoweit das Herz darunter liegt, bei größter Ausdehnung also entlang dem ganzen oberen und rechten Herzrande. Sie kommen immer nur dann vor, wenn die betreffenden Lungenrandteile durch den Druck des entweder beträchtlich hochgelagerten und dabei dilatierten oder des nur dilatierten Herzens derart atelektatisch gemacht werden, daß sie sich an der gewöhnlichen, oberflächlichen Atmung nicht beteiligen, und wenn als zweite Bedingung eine stärkere seröse Durchfeuchtung der Gewebe, hier also speziell der Lungen besteht. Dann hört man bei ausgesetzter oder oberflächlicher Atmung an den bezeichneten Stellen ein fast zischendes, scharfes systolisches Geräusch, das in seiner Schärfe im Widerspruche steht zu dem sonst weichen Charakter der akzidentellen, sogenannten anaemischen Geräusche, die an den anderen Ostien zu hören sind, speziell zu dem Geräusche an der Herzspitze. Gelingt es den Kranken, auf Kommando maximal einzuatmen und in dieser maximalen Inspirationsstellung einige Zeit zu verharren, so verschwindet mit einemmale das Geräusch, nachdem es während des tiefen Inspirationszuges mit vollkommen gleichem Charakter als Inspirationsgeräusch hörbar geworden war. Während des Einhaltens der starren Inspirationsstellung hört man dann nur das weiche systolische Geräusch, das etwa zu gleicher Zeit auch sonst an der Herzspitze bemerkbar ist. Sowie die Inspirationsstellung willkürlich oder unwillkürlich einer Mittellage weicht, tritt das scharfe Geräusch bereits wieder hervor.

Solange das Geräusch nur zischend und scharf ist, hält man es ja höchstens für ein abnorm lautes akzidentelles

Herzgeräusch und begeht also keinen folgenschweren Irrtum. Aber das Geräusch hat auch sehr oft einen völlig anderen akustischen Charakter, indem es knirschend, kratzend oder beinahe knarrend klingt; der Charakter kann sich auch durch wiederholte tiefe Inspirationen verändern, so daß er einmal knirschend oder kratzend, ein nächstesmal zischend ist und dann nach kurzer Zeit wieder ins Knarren übergeht. — Nicht einmal, sondern geradezu regelmäßig habe ich es nun gesehen, daß selbst ziemlich geübte Untersucher, auf dieses Geräusch aufmerksam gemacht, es für ein perikarditisches Reiben hielten, und es hat oft tagelang gebraucht, bis ich die Herren meiner Abteilung bei Konstanz des Geräusches davon überzeugen konnte, daß nicht wirklich eine solche schwere Komplikation vorhanden sei. Die Differentialdiagnose ist aber gar nicht so schwer, wenn man sich vergegenwärtigt, daß das Geräusch erstens einmal ganz ausschließlich systolisch ist und niemals auch nur eine Andeutung einer diastolischen Phase zeigt, die doch das perikarditische Reiben irgendwann und irgendwo immer aufweist, wenn man zweitens berücksichtigt, daß das Geräusch stets von den Herzrändern ausgeht, mag es vermöge seiner Stärke auch manchmal bis weit in den Bereich der Herzdämpfung hörbar sein, wenn man drittens sieht, daß es bei tiefer Inspirationsstellung verschwindet, während welcher doch gerade perikarditische Geräusche oft besonders deutlich werden, und daß alle Erscheinungen einer Progredienz und einer Exsudatbildung fehlen. Immerhin habe ich selbst mir hie und da einmal eine Bedenkzeit ausbedingen müssen, um in zweifelhaften Fällen, nicht bei Chlorosen, sondern bei andersartigen Erkrankungen, namentlich wenn zugleich leichte Höhlenhydropsien, Hydrothorax, Hydroperikard, Aszites bestanden, eine Entscheidung zu treffen. Ich bemerke auch, daß ich wiederholt in Fällen, bei welchen sub finem ein solches Geräusch andauernd hörbar war und bei welchen zum Teile meine klinische Beurteilung auf Unglauben gestoßen war, durch das vollkommen negative, nur meinen Voraussetzungen entsprechende Ergebnis der Autopsie den Beweis erbringen konnte, daß weder eine Klappen-, noch eine Herzbeutel-, noch eine Pleuraerkrankung im Sinus die Grundlage dieses Geräuschtypus darstellt.

Meiner Überzeugung nach gibt es eben für diesen Befund keine andere Erklärung als die, daß es sich um pneumokardiale Geräusche handelt, welche bei einer Mittelstellung der halbatelektatischen Lungenränder dadurch herbeigeführt werden, daß bei der präsystolisch-systolischen Herzkontraktion durch die Verkleinerung des Herzens ein schwacher Luftstrom in diese Lungenrandteile förmlich angesogen wird und dort die je nach der Beschaffenheit der feinsten Bronchiolen und der Alveolen akustisch verschiedenartig klingenden Geräusche hervorruft. Diese kommen auch tatsächlich unter den allerverschiedenartigsten Verhältnissen vor, wenn nur die erforderlichen physikalischen Bedingungen gegeben sind: leichte Atelektase und stärkere seröse Duchfeuchtung der Lungenränder in der Umgebung des Herzens. Sie fehlen auch konstant am äußeren Herzrande und an der Herzspitze, weil hier das Herz schon normalerweise ganz oder fast ganz wandständig ist, hier also bei seiner Vergrößerung die Lunge einfach ganz bei Seite geschoben wird; sie entstehen nur dort, wo normalerweise dünne Lungenanteile tiefer gelegene Herzanteile überdecken.

6) Herz und Gefäßsystem.

Bei der Chlorose speziell spielt für die Entstehung dieser Geräusche die geradezu habituelle Hoch- und Horizontallagerung des Herzens eine hervorragende Rolle. Ich habe schon bei den leichten Formen auf den zumeist feststellbaren Zwerchfellhochstand hingewiesen, und dieser fehlt bei den schweren Formen noch seltener. Er mag einesteils bedingt sein durch herabgesetzte Muskelenergie des Zwerchfelles selbst, durch die habituell oberflächliche Atmung der Chlorotischen, anderenteils aber auch durch den häufigen Meteorismus des Bauches. Jedenfalls besteht er fast konstant, sowohl bei wohlentwickelten als bei infantil und hypoplastisch aussehenden chlorotischen Mädchen. Dementsprechend liegt das Herz hoch und quer: die Spitze steht zumeist im vierten Interkostalraume, etwas weiter außen als normal, etwa in der rekonstruierten Mamillarlinie, das untere Sternum ist bis zur Mitte oder bis zum rechten Rande deutlich gedämpft, die Herzbasis steht an der dritten Rippe, ohne daß alle diese Änderungen der Herzgrenzen eine Vergrößerung des Herzens, eine Erweiterung seiner Höhlen oder eine Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel

bedeuten; es ist das der selbstverständliche Befund bei der Hoch- und Horizontallagerung des an sich normalen Herzens, was auch durch Röntgenaufnahmen ohneweiters nachgewiesen werden kann.

Damit soll jedoch nur gesagt sein, daß Sie sich nicht übereilen sollen, jede Änderung der Herzgrenzen bei einer Chlorose gleich auf eine Vergrößerung des Herzens zurückzuführen; es soll aber nicht heißen, daß solche Vergrößerungen nicht auch tatsächlich vorkommen. Bei leichten Fällen und bei solchen, welche imstande waren, sich zu schonen und zu pflegen seit sie krank sind, kommt gewiß eine Herzerweiterung überhaupt kaum jemals in Frage. Aber bei den mittelschweren und schweren Fällen, welche in unsere Spitäler kommen, und insbesondere bei jenen Kranken, die mit ihrer Chlorose noch wochen- und monatelang hatten arbeiten und zum Teile sogar schwer arbeiten müssen — bei diesen gehört eine effektive Herzerweiterung ebensosehr zur Regel, wie ihr Fehlen bei den anderen Fällen. Dann sind aber auch die Herzgrenzen andere: Die Spitze steht trotz Zwerchfellhochstandes oftmals im fünften Interkostalraum oder ist gegen die fünfte Rippe gerichtet und tritt unter sie nur bei Linkslagerung herab, sie steht 1—2 Querfinger auswärts der Mamillarlinie. Die Herzdämpfung beginnt oben an der 2. Rippe, mitunter sogar schon im 1. Interkostalraum und reicht nach rechts bis 1 oder 2 Querfinger über den rechten Sternalrand hinaus. Besonders deutlich werden diese Verhältnisse, wenn Sie eine ganz außergewöhnlich vorsichtige und leise Finger-Fingertastperkussion anwenden, welche ja für diese Zwecke überhaupt die einzige ist, mit welcher wir annähernd den Tatsachen entsprechende Ergebnisse erzielen. In zweifelhaften Fällen werden wir, wo sie uns zur Verfügung steht, gewiß die Röntgen-Orthodiagraphie zu Hilfe nehmen, aber im allgemeinen können Sie zu einem ganz richtigen Urteil auch mit Hilfe einer gut ausgeführten und — gut gedeuteten Perkussion gelangen.

Die Auskultation des Herzens deckt uns nun geradezu ausnahmslos bei jeder Chlorose mittleren oder schweren Grades systolische Geräusche am Herzen auf, welche meistenteils entweder an der Spitze oder an der Auskultationsstelle der Pulmonalis am deutlichsten sind, manchmal auch an beiden Stellen annähernd gleichstark, während sie an der

Aorta und Trikuspidalis weniger deutlich hervortreten. Sie sind zumeist weich, blasend, manchmal aber auch ziemlich laut und langgezogen. Der erste Ton ist dabei einmal deutlich, einmal nur undeutlich zu hören; bei aufrechter Haltung tritt er immer hervor, während das Geräusch zurücktritt oder verschwindet. Sie kennen diese Geräusche als «akzidentelle» oder «anaemische» Geräusche. — Was sie bedeuten, das heißt auf welche Weise sie entstehen, wissen wir eigentlich nicht; es bestehen nur eine Reihe von Hypothesen, welche Sie aus den Kursen über physikalische Diagnostik kennen und auf welche ich deshalb hier nicht einzugehen brauche. An der Basis und am rechten Herzrande werden sie öfters durch jene pneumokardialen Geräusche übertönt, welche ich früher geschildert habe.

Die Lautheit der Geräusche wechselt außerordentlich und ist im allgemeinen bei vermuteter oder sichergestellter Herzerweiterung größer als ohne sie. Niemals kann man unter solchen Verhältnissen sicher sein, daß sie nur akzidentell sind; denn es ist einfach unmöglich, sie akustisch von den systolischen Geräuschen einer Mitralinsuffizienz zu unterscheiden. Es kann also ganz wohl das Geräusch an Spitze und Basis von einer leichten, klinisch belanglosen Klappenerkrankung herrühren, welche etwa seit Kindheit besteht, es kann aber ebensogut wie die leiseren Geräusche an den anderen Ostien als akzidentelles Geräusch ausschließlich der Bleichsucht zugehören. Eine Entscheidung läßt sich da nur fällen, wenn man die betreffende Kranke entweder vor ihrer Erkrankung an Chlorose beobachtet und das Fehlen oder Bestehen einer Klappenerkrankung festgestellt hat, oder wenn man sie viele Monate nach vollständiger Heilung der Chlorose wieder zu untersuchen imstande ist. Im letzteren Falle müssen Sie sich eben monatelang gedulden, denn auch rein akzidentelle Geräusche bilden sich, namentlich wenn das Herz anfangs erweitert war, nur sehr langsam zurück und können noch bestehen, wenn die anaemische Blutbeschaffenheit und die übrigen Beschwerden schon längst geschwunden sind. Gerade aus diesem Grunde lege ich so großen Wert darauf, daß Mädchen mit ausgesprochener Chlorose unter keinen Umständen zu körperlicher Anstrengung und zu schwerer Arbeit gezwungen werden.

Bei dieser Gelegenheit verweise ich Sie wieder auf eine Bemerkung, welche ich schon weiter oben bei der Besprechung der sogenannten Pseudoanaemien gemacht habe. Leichte Mitralinsuffizienzen, welche ohne eine bekannt gewordene Endokarditis im Anschlusse an eine Infektionskrankheit des Kindesalters, am häufigsten im Anschlusse an Anginen entstanden sind und symptomlos bleiben, sind außerordentlich häufige Veränderungen bei Menschen jeden Geschlechtes, jeden Standes und jeden Alters — auch schon in den Kinderjahren. Da solche Erkrankungen zum Glück meist geringgradig sind, haben sie kaum zu einer sicherstellbaren Vergrößerung des Herzens und kaum zu einer Verstärkung des zweiten Pulmonaltones geführt, und so kommt es, daß sie so ganz gewöhnlich von Ärzten, welche nach alter Schablone jeden jungen Menschen, der etwas blaß aussieht, als blutarm bezeichnen, als «anaemische Geräusche» aufgefaßt und als bedeutungslos behandelt werden. Das ist eine ganz ungehörige, wenn auch bei der Leichtgradigkeit der Veränderungen zumeist nicht gefährliche Schlamperei, vor der ich Sie mit allem Nachdrucke warnen muß. Akzidentelle, anaemische Geräusche erzeugt niemals eine eingebildete, scheinbare sondern immer nur eine ganz ausgesprochene qualitative Anaemie, die nicht einmal leichtesten Grades sein darf. Bei ganz oder auch nur annährend normalem Blutbilde aber darf ein systolisches Herzgeräusch nicht auf «Anaemie» bezogen und als akzidentell betrachtet und vernachlässigt werden! — Sie glauben gar nicht, wie häufig solche Fehldiagnosen gestellt werden. Weil ich eben als sogenannter «Blutmensch» einerseits und als interner Kliniker andererseits so oft in die Lage gekommen bin, derartige Korrekturen vornehmen zu müssen, mache ich Sie darauf aufmerksam, um Sie vor gleichen Irrtümern möglichst zu bewahren. Prüfen Sie also in jedem nicht von vorneherein klaren Falle den Blutbefund, ehe Sie eine Entscheidung treffen! Je größer die Übung und Erfahrung, desto seltener werden Sie allerdings in ihrem vorher gebildeten Urteile durch die Blutuntersuchung eine Korrektur erfahren.

Wir müssen übrigens hie und da bei der Chlorose mit der Möglichkeit einer r e l a t i v e n Mitralinsuffizienz rechnen, wenn tatsächlich eine beträchtliche Erweiterung der Herzhöhlen besteht. Vielleicht wird dann von Anfang an

eine besonders starke Akzentuation des zweiten Pulmonaltones die Entscheidung bringen, aber öfter werden Sie die Diagnose eigentlich erst im Verlaufe der Beobachtung im nachhinein stellen, wenn unter Bettruhe in wenigen Tagen gleichzeitig mit Verkleinerung der Herzdämpfung das Geräusch leiser und kürzer wird und die Verstärkung des zweiten Pulmonaltones zurückgeht. Übrigens kommt eine solche Veränderung nur ganz ausnahmsweise bei überarbeiteten schweren Chlorosen in Frage. Ich betone bei dieser Gelegenheit nochmals, daß auch bei ganz unkomplizierter Bleichsucht die zweiten Töne an der Basis häufig auffällig laut sind, in unkomplizierten Fällen aber beide in annähernd gleicher Stärke; mitunter sind sie auch gespalten.

Als eine recht große Seltenheit muß ich noch das Vorkommen diastolischer akzidenteller Geräusche an der Herzbasis, besonders über dem Handgriffe des Brustbeines und an seinem rechten Rande erwähnen. Es handelt sich wohl ohne Zweifel um kontinuierliche Venengeräusche in der Cava superior und den beiderseitigen Anonymae, die nur eben diastolisch deutlicher bemerkbar sind. Eine differentialdiagnostische Schwierigkeit gegenüber dem Geräusche einer Aorteninsuffizienz wird sich schon wegen des viel weniger klaren und scharfumgrenzten Charakters dieser Venengeräusche und weiters mit Rücksicht auf die verschiedenen Verbreitungs- und Fortleitungsbedingungen der beiden Geräuscharten kaum ergeben.

Was die Herzfunktion betrifft, so ist als regelmäßigste Erscheinung eine verschiedengradige Beschleunigung der Schlagfolge bei zumeist kräftigem Herzstoße und häufig verbunden mit dem subjektiven Gefühle des Herzklopfens hervorzuheben, Symptome, die sich namentlich bei jeder Körpertätigkeit ausprägen und oft ganz außerordentlich steigern. Wie überhaupt, so erweist sich gerade bei körperlichen Leistungen die Herztätigkeit der Chlorotischen als äußerst labil, bleibt aber immer regelmäßig. Das ist eine durch den Haemoglobinmangel des Blutes geradezu als selbstverständlich bedingte Erscheinung, die sich in gleichem Maße bei allen echten Anaemien wiederfindet; dem gesteigerten Sauerstoffbedürfnis der Gewebe trachtet das Herz bei der herabgesetzten Aufnahmsfähigkeit des Blutes durch Beschleunigung der Schlagfolge Rechnung zu tragen. — Das

Schlagvolumen ist dabei anscheinend ein großes, denn die Pulswelle ist hoch, oftmals hüpfend, der Puls also manchmal beinahe als celer zu bezeichnen, besonders wenn man größere Arterien zur Untersuchung heranzieht, wie die Crurales; diese zeigen auch öfters einen deutlichen Doppelton. Allerdings ist auch unter diesen Verhältnissen die Pulsspannung eine geringe, erreicht höchstens die Norm, steht aber meistenteils beträchtlich unterhalb deren unterster Grenze. Mit dem Gärtner' schen Tonometer pflegt man 60—80 mm Hg zu messen, selten mehr. Bei mehrtägiger Ruhelage bessert sich der Blutdruck bald und erreicht wieder die Norm, währenddem, wie früher erwähnt, bei leichten Fällen und bei nicht erweitertem Herzen der Blutdruck sich von vorneherein innerhalb der normalen Grenzen bewegt. Bei beschleunigtem, großem Puls und niedrigem Drucke können wir auch recht häufig ausgesprochene Dikrotie der Welle fühlen und sphygmographisch nachweisen, während die Elastizitätselevationen verflachen. Das sind Erscheinungen einer Hypotonie des arteriellen Systemes, verminderter Widerstände im peripheren Kreislaufe, welche trotz der nicht übernormalen Stärke der Herzkontraktion auch das Entstehen eines Kapillarpulses ermöglichen.

Andere Verhältnisse finden wir naturgemäß im Kreislaufsystem in jenen Fällen, welche eine allgemeine oder teilweise Hypoplasie aufweisen. Diese kann das Gefäßsystem allein treffen und sich hier entweder in abnormer Enge und abnormer Zartheit der Wandung äußern, oder nur als abnorm zarte Wandung bei normaler Weite angedeutet sein; sie kann aber auch das Genitale und schließlich die ganze Körperentwicklung mitbetreffen, wie ich das schon oben ausgeführt habe. Klinisch wird sich im Gefäßsysteme nur eine regelwidrige Enge feststellen lassen, und auch diese manchmal nur bei besonderer Aufmerksamkeit. Auffallen wird es jedenfalls, wenn trotz hochstehender Herzbasis in der Drosselgrube die Pulsation der Aorta nicht tastbar ist, wenn namentlich bei kräftiger Herzpulsation die peripheren Pulse auffällig klein und die Arterien im Verhältnis zum Körper- und Knochenbau als auffällig eng erscheinen. Aber auch dann muß man immer vorsichtig sein, sich vor etwaigen peripher sitzenden Verzweigungsanomalien sichern

und nach anderen Zeichen einer hypoplastischen Konstitution suchen, ehe man urteilt.

Wenn ich jetzt noch einmal auf die recht häufige Übererregbarkeit des Vasomotorensystemes der Chlorotischen hinweise, welche es ermöglicht, daß besonders in leichteren Fällen trotz der habituellen Enge der Hautgefäße unter psychischen Einflüssen eine plötzliche Erweiterung dieser Gefäßbezirke und eine rosige Färbung der Wangen eintritt, so glaube ich wohl so ziemlich alles gestreift oder durchgesprochen zu haben, was von seiten des arteriellen Systemes und des Herzens einer Erwähnung bedarf. — Es unterliegt keinem Zweifel, daß vasomotorische Störungen bei Bleichsüchtigen in einem viel höheren Ausmaße vorkommen können, als es der Krankheit als solcher gebühren würde, weil eben die vasomotorische Übererregbarkeit an sich als eine Teilerscheinung der neuropathischen Konstitution bei jungen Mädchen so ungemein häufig ist, daß naturgemäß auch viele der an Chlorose Erkrankenden schon vorher an dieser Erscheinung gelitten haben. Solche Inkongruenzen zwischen nervösen Symptomen und der objektiv feststellbaren Schwere des Allgemeinzustandes finden sich auch auf anderen Gebieten jeden Augenblick, diese Dinge dürfen uns aber nicht verwirren und weder zu falschen diagnostischen Schlüssen, noch gar zu der Auffassung verleiten, in der Chlorose überhaupt nur eine hysteriforme Neurose zu sehen, wie das G r a w i t z tut. Gewiß haben sehr viele Chlorotische auch hysterische Züge und zeigen ganz wohlumschriebene hysterische Symptomenkomplexe — aber bei welcher anderen Krankheit kommt das n i c h t vor, namentlich dann, wenn sie bei jungen Mädchen in der Zeit der Geschlechtsentwicklung aufgetreten ist? Diese Überlegung und die unbezweifelbare Tatsache, daß nie eine Neurose als solche irgend einen Grad von Anaemie zu erzeugen vermag, widerlegen von vorneherein die G r a w i t z'sche Hypothese.

7) Thrombophlebitis.

Ich muß Sie aber jetzt auch noch auf eine Veränderung im venösen Teile des Kreislaufsystemes aufmerksam machen, welcher eine große praktische Bedeutung zukommt: ich meine das schon von T r o u s s e a u hervorgehobene relativ häufige Auftreten von V e n e n t h r o m b o s e n im Verlaufe der Bleichsucht. Sie sind ja immerhin noch als

selten zu bezeichnen, trotzdem aber spielen sie eine schwerwiegende Rolle, weil sie geradezu die einzige Teilerscheinung der Chlorose darstellen, welche unter ungünstigen Umständen zum Tode führen kann. — Allerdings dürfte die Bezeichnung «T e i l e r s c h e i n u n g» auf Widerspruch stoßen, da verschiedene Autoren, unter ihnen auch v. N o o r d e n geltend machen, daß die Thrombosen regelmäßig unter dem ausgesprochen entzündlichen Bilde der Phlegmasia alba dolens und mit teilweise sogar sehr hohem Fieber (bis 40° und darüber) verlaufen, und daß man daher trotz des bisher meist negativen bakteriologischen Befundes in allererster Linie an eine infektiöse Genese der Phlebitiden denken und diese sonach als K o m p l i k a t i o n e n der Chlorose auffassen müsse. Von anderer Seite hinwieder werden anaemische Veränderungen der Gefäßwandung, speziell der Endothelien, und noch von anderen eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes als Ursachen angeschuldigt und direkt der Chlorose zugeschrieben. — Ich selbst meine, daß sich sehr wohl beiderlei Anschauungen miteinander vereinigen lassen und daß man gerade auf diesem Wege zu der befriedigendsten Erklärung für die Entstehung dieser prognostisch so außerordentlich schwerwiegenden Erscheinung im Verlaufe der Bleichsucht kommen kann.

Für die Mitwirkung einer infektiösen Schädlichkeit scheint mir außer den bereits angegebenen Umständen und dem mitunter doch schon gelungenen Bakteriennachweise — D e h o v e*) fand z. B. in einem Falle, der infolge von Lungenembolie zugrunde ging, in der Milz Staphylokokken — noch die Tatsache zu sprechen, daß sich ausgebreitetere Thrombosen im Verlaufe der Bleichsucht namentlich dann entwickeln, wenn zugleich irgendwo eine entzündliche komplikative Erkrankung abläuft. So ist mehrfach von einer tuberkulösen Spitzenerkrankung, auch von gleichzeitiger Pleuritis die Rede. Aber wenn auch eine solche Erkrankung nicht direkt nachweisbar ist, so bestehen doch niemals Schwierigkeiten eine Bakterieneinwanderung zu erklären. Bedenken Sie nur, wie so ungemein häufig eine solche vom adenoiden Gewebe des Rachenringes aus erfolgt, wie die anscheinend harmloseste Angina zu allen möglichen entzündlichen

*) Gaz. des hôpitaux, 1903, Ref. Fol. haematol., I. 1, 1904.

Erkrankungen in den fernsten Organgebieten zu führen vermag! Daß nun der in seiner Widerstandskraft geschwächte chlorotische Organismus gerade für solche leichte Infektionen einen günstigen Boden abgeben wird, bedarf wohl erst keiner Begründung, und auch die Negativität des bakteriologischen Befundes spricht nicht dagegen. Niemand zweifelt doch an der infektiösen Natur der Gelenkschwellungen des akuten Gelenksrheumatismus, der ja ebenfalls seine häufigste Eingangspforte in den Tonsillen hat, und doch sind die Exsudate regelmäßig steril, wie wir durch Chvosteks ausgedehnte und einwandfreie Untersuchungen wissen. Im Sinne einer infektiösen Genese scheint mir weiter auch die von Weinberger*) bei seinem Falle einer schweren Chlorose beobachtete neutrophile Leukozytose zu sprechen, da der ganzen Schwere dieses Krankheitsfalles ohne Komplikation mit Sicherheit eine niedrige Leukozytenzahl mit relativem Vorwiegen der Lymphozyten entsprechen würde.

Auf der anderen Seite müssen wir ohneweiters zugeben, daß in dem jugendlichen Alter, in dem doch die Chlorotischen geradezu ausnahmslos stehen, auch bei Wirksamkeit infektiöser Schädlichkeiten eine Thrombophlebitis sonst eine ganz ausnahmsweise Erscheinung ist, während sie bei Chlorotischen relativ häufig zustandekommt. Es dürfte also doch eine lokale Disposition ebenfalls vorhanden sein, und nach allen Erfahrungen, welche wir über die Endothelveränderungen der Gefäße bei anderen Anaemien besitzen, könnte gerade in fettiger Degeneration der Venenintima diese lokale Disposition für das Auftreten von Thrombosen bei der Chlorose gefunden werden. — Immerhin ist zuzugeben, daß diese Frage noch einer exakten Lösung harrt.

In jedem Falle stellt die Thrombophlebitis, mag sie auch noch so unscheinbar beginnen, eine sehr ernst zu nehmende Erscheinung im Verlaufe der Bleichsucht dar. Zumeist handelt es sich um Thrombosen im Bereiche der Schenkelvenen, und diese beginnen wiederum in irgend einem unscheinbaren Aste, sei es oberflächlich, sei es in den tiefgelegenen Muskelvenen, welch letzteres Vorkommnis wegen der schwierigen Diagnose besonders zu beachten ist.

*) Wiener klin. Wochenschr., 1904, Nr. 3.

Aber es bleibt recht gewöhnlich nicht bei dieser ersten Lokalisation; die Thrombenbildung schreitet zentralwärts weiter fort, ergreift die Saphena, die Femoralis oder selbst die Iliaca und die Cava inferior. Es liegen in der Literatur mehrere Beobachtungen über teils verstopfende, teils wandständige Thrombosen der unteren Hohlvene vor, so von Kockel*), Löwenberg**) und Weinberger, die teils durch Lungenarterienembolie tödlich endigten, teils trotz des sehr schweren Krankheitsbildes unter Entwicklung von sehr weiten kollateralen Venennetzen an den unteren Extremitäten und am Stamme, welche das Blut der unteren Körperhälfte direkt der oberen Hohlvene oder der Vena azygos zuführten, schließlich geradezu unerwartet zu vollkommener Ausheilung kamen. (Die Fälle von Löwenberg und Weinberger). Bemerkenswert erscheint es dabei, daß z. B. in dem Falle von Weinberger sich auch wiederholt in Teilen der erweiterten venösen Kollateralbahnen neue phlebitische Prozesse entwickelten. — Mitunter beginnt aber die Thrombophlebitis auch an anderen Stellen, so allerdings nur sehr selten in den Brachiales oder in einer anderen Armvene, von wo aus sie sich in die Vv. subclaviae und anonymae fortsetzt; oder sie sitzt wieder häufiger primär in einem der Hirnsinus oder in der Vena magna Galeni, welche Lokalisation wegen zerebraler Folgekrankheiten (Enzephalitis) von besonderer Tücke und Gefahr ist. Als Erscheinungen dieser gefährlichen Lokalisation werden heftige Kopfschmerzen, Neuritis optica und epileptiforme Konvulsionen sowie auch terminale Lähmungen beschrieben. Hayem berichtet auch über einen Fall, bei welchem nach einer Phlebitis der unteren Extremitäten ein gestielter Herzthrombus entstand, der zu einer tödlichen Lungenembolie führte. Während des Lebens hatte er zu einem natürlich nicht richtig zu deutenden Herzgeräusche Anlaß gegeben.

*

Damit verlassen wir nun das Gebiet der bei der Chlorose im Kreislaufsysteme vorkommenden Veränderungen und wenden uns den Erscheinungen seitens der verschiedenen Organsysteme des Bauchraumes zu.

---

*) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 52, 5-6.
**) Inaug.-Dissertat., Königsberg, 1894, zit. nach Weinberger.

8) Magen-Darmtrakt.

Wir beginnen hier naturgemäß mit dem Verdauungstrakte, von dessen Störungen ja schon früher aus theoretischen Gründen so vielfach die Rede war. Sie sind auch tatsächlich bei allen mittelschweren und schweren Fällen unserer Krankheit so häufig, daß Hayem und seine Schüler eine eigene klinische Erscheinungsform als «dyspeptische Chlorose» herausgehoben haben. Ich bin kein Freund solcher Schematisierungen und folge diesen Autoren hierin gewiß nicht. Aber die subjektiven und objektiven Erscheinungen seitens des Magens im besonderen vermögen manchmal das Bild eine Zeitlang wirklich ganz zu beherrschen, so daß namentlich für Mindererfahrene auch die Diagnose auf Schwierigkeiten stoßen kann. — Ich habe die subjektiven Beschwerden: Appetitlosigkeit bei häufiger Vorliebe für saure, pikante und direkt ungenießbare Speisen und Gegenstände, dann Übelkeiten und Aufstoßen, Brechreiz, Magenschmerzen, Erbrechen von verschiedener Stärke und Hartnäckigkeit schon früher so ausführlich geschildert, daß ich mich jetzt auf ihre Aufzählung beschränken kann. Von größter Wichtigkeit aber sind die Fragen nach der Grundlage dieser so vielgestaltigen subjektiven Beschwerden und nach ihrem Zusammenhange mit dem Wesen der Krankheit.

ı) «Dyspeptische Chlorose».

Zunächst sei nochmals hervorgehoben, daß stärkere subjektive Beschwerden von seiten des Verdauungstraktes nicht unbedingt zum Bilde der Chlorose gehören, daß auch objektiv recht oft, besonders in leichteren Fällen, keinerlei Abnormität in diesem Organgebiete nachweisbar ist, daß es also nicht angeht, die Veränderungen dieser Sphäre als Grundlagen des ganzen Krankheitsbildes hinzustellen. Auch davon war früher schon die Rede. Wenn objektiv überhaupt etwas nachweisbar ist, so handelt es sich bei der physikalischen Untersuchung regelmäßig nur um zwei Befunde: erstens und am häufigsten um einen tiefstehenden, zumeist plätschernden Magen, und zweitens um Druckpunkte im Epigastrium oder speziell im Bereiche des Magens. Für die chemisch-mikroskopische Untersuchung kommt noch als besonders belangreich der Chemismus des Magens in Betracht, während schon früher darauf hingewiesen wurde, daß Blutungen aus dem Magen-Darmtrakte bei der reinen Chlorose überhaupt keine Rolle spielen.

b) Entero- und speziell Gastroptose.

Wenn Sie in Krankheitsberichten immer und immer wieder von einer «Magenerweiterung» bei Chlorose lesen und hören, so ist das unter allen Umständen, insoferne es sich nicht um Komplikationen mit einer Stenose am Pylorus handelt, ein unangebrachter, falscher Ausdruck. Man hat eben leider früher jeden Magen, dessen untere Grenze in Nabelhöhe oder noch tiefer steht, als erweitert, dilatiert bezeichnet, später vielfach wenigstens als atonisch, und erst in der letzten Zeit ist man unter der dankenswerten Mitwirkung der Röntgendiagnostik zu der Überzeugung gekommen, daß es sich da eigentlich nur um einen Tiefstand der pars media und pars pylorica des Magens handelt, also um einen längsgedehnten Magen, eine reine Lagerungsanomalie, nicht aber um eine echte quere Dehnung und regelmäßig auch gar nicht um eine Atonie. Vor dem Röntgenschirme konnte man nämlich eine ganz ausreichende Peristaltik dieses vermeintlich atonischen Organes als regelmäßigen Befund feststellen. Diese Form- und Lagerungsanomalie des Magens ist eine Teilerscheinung der allgemeinen Splanchnoptose und stellt überhaupt keine Erkrankung des Magens dar. Bei der großen Häufigkeit dieser abnormen Lagerung besonders beim weiblichen Geschlechte und allgemeiner bei allen lang- und schmal- und dabei mangelhaft tief-, also flachgebauten Menschen, findet sie sich naturgemäß auch bei sehr vielen Chlorosen und wurde deshalb fälschlich als ein Faktor von pathogenetischer Bedeutung hingestellt — Daß das Miedertragen für die besondere Häufigkeit dieser Lagerungsanomalie beim weiblichen Geschlechte eine gewisse unterstützende Rolle spielen kann, insolange wenigstens, als es sich um schlechte, die Hypochondrien einschnürende und die Hypogastrien freilassende Mieder handelt, soll gar nicht in Abrede gestellt werden; aber zweifellos ist die Bedeutung des Mieders ganz ungebührlich übertrieben worden, und heute verstehen es die Fabrikanten auch längst, Mieder zu machen, welchen man bei aller Feindseligkeit gegen diesen häufig der Formentwicklung des weiblichen Körpers so hinderlichen Panzer eine schädigende Einwirkung im Sinne der Splanchnoptoseerzeugung nicht zuzuschreiben vermöchte. Regelmäßig besteht die zugrunde liegende Anomalie des Körperbaues längst schon, ehe das erste Mieder angelegt wird, und dieses

kann höchstens befördern, was die Natur ohnedies bereits in minder guter Laune geschaffen hatte.

Die Gastroptose bei derlei Kranken, die ja zumeist nicht chlorotisch sind, kann außerordentlich bedeutend sein. Der tiefste Punkt der großen Kurvatur steht sehr gewöhnlich 2—3, ja auch 4 Querfinger unterhalb des Nabels und um den Nabel herum läßt sich durch stoßweise Palpation oder Schütteln des Rumpfes ein lautes Plätschergeräusch erzeugen, wenn nur der Magen entsprechend mit flüssigem Inhalte und Luft gefüllt ist. Geht das nicht von vorneherein, so können Sie durch Einfuhr eines Glases Wasser oder Milch diese Erscheinung jederzeit hervorbringen. Das Bemerkenswerteste ist aber dabei, daß Menschen mit solchem Magen regelmäßig gar keine Störung ihrer Magenfunktion und auch keine subjektiven Beschwerden haben, insolange sie sich nicht eine Indigestion zugezogen haben oder — nervös oder hysterisch geworden sind. Höchstens kommt bei sonstiger Gesundheit ein gewisses Schweregefühl und Ziehen im Epigastrium vor, besonders bei aufrechter Körperhaltung mit vollgefülltem Magen, also z. B. beim Gehen nach den Hauptmahlzeiten; das ist aber auch alles. Objektiv besteht dann vielleicht irgend einer der Druckpunkte, welche der Splanchnoptose zukommen, im Epigastrium unterhalb des Processus xyphoideus (wahrscheinlich mehr von einem Tiefstande der Leber als jenem des Magens abhängig), im Mesogastrium entlang der Wirbelsäule, wenn man von der Seite her gegen die Wirbelkörper zu drückt, nach abwärts etwa bis zum Promontorium. Man kann sich regelmäßig durch weitergehendes Abtasten davon überzeugen, daß diese Druckpunkte gar nicht dem Magen angehören, sondern offenbar eines nicht näher zu kennzeichnenden prävertebralen Ursprunges sind, wahrscheinlich von Zerrung der dort in dichten Geflechten liegenden Nervenmassen abhängig.

Gewiß schaffen solche Organbefunde eine ganz vortreffliche Disposition für Magenbeschwerden bei anderweitigen Erkrankungen und so auch bei der Chlorose, umsomehr auch bei dieser, als mit ihr so häufig auch nervöse und hysterische Symptomenkomplexe verbunden sind. Zumeist wird sich durch Beachtung der eben gegebenen Ausführungen leicht ein Urteil über die Bedeutung der Magen-

beschwerden und der Magenbefunde bei der Bleichsucht gewinnen lassen, umso leichter, wenn ich gleich noch das Ergebnis der Magensaftuntersuchungen vorausschicke.

c) Magensaftbefunde.

In früheren Jahren war im allgemeinen die Anschauung herrschend, daß bei Anaemischen überhaupt und so auch bei der Chlorose die Salzsäurebildung seitens der Magenschleimhaut entweder stark herabgesetzt sei oder überhaupt fehle. Diese Anschauung war bei uns noch als ich studierte, also vor etwa 20 Jahren die durchaus übliche; man betrachtete die Fälle mit normaler oder gesteigerter Salzsäureabsonderung als Abweichungen vom Typus. Allerdings hatte schon zu jener Zeit Hayem einen anderen Standpunkt vertreten, da er unter 72 Fällen 42mal eine Steigerung und nur 28mal eine Herabsetzung der Salzsäurebildung gefunden hatte. Eine gründliche Änderung der Anschauungen wurde damals auch in Deutschland durch die Untersuchungen Riegels und seiner Schüler *) und später durch geradezu alle weiteren Untersuchungen herbeigeführt, über welche Arneth **) eine Übersicht gibt. Es fanden sich bei exakter Untersuchung eigentlich nie subazide, sondern geradezu ausschließlich mindestens normale und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle hochnormale oder superazide Salzsäurewerte. Eine Verfolgung des Zusammenhanges zwischen dem Grade der Bleichsucht und dem Salzsäurebefunde des Magens hat nur Arneth durchgeführt, und dieser kommt zu dem Schlusse, daß die Werte für die Gesamtazidität bei leichteren und mittelschweren reinen Chlorosen zwar meist als superazid zu bezeichnen, im allgemeinen aber mehr in die Nähe der normalen Grenzwerte zu verlegen sind, während das Vorkommen stark superazider Werte für ausgesprochen schwere Fälle als Regel zu betrachten und das Vorkommen subnormaler oder anazider Werte ganz in Abrede zu stellen ist.

Man hat in früheren Jahren sehr gerne das häufige Verlangen bleichsüchtiger Mädchen nach sauren und pikanten Speisen als ein Zeichen des Säuremangels im Magensaft angesprochen. Aber auch diese Auffassung läßt sich

*) Riegel Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887; Grüne, Inaug.-Diss. Giessen, 1890; Oswald, Münchner med. Wochenschr., 1894, Nr. 27—28.
**) Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 17.

nicht halten, seitdem v. Noorden bei sechs Bleichsüchtigen, welche das Symptom des Säurehungers in ausgesprochenem Maße darboten, konstant auffallend hohe Salzsäurewerte im Mageninhalte gefunden hat; reichte er kohlensaures Kalzium, so war nach kurzer Zeit der Säurehunger verschwunden. In dem Verlangen anderer Chlorotischer nach Kreide wird man also, ohne mit den neueren Ergebnissen der chemischen Magenuntersuchungen in Widerspruch zu geraten, ohneweiters das Bestreben der Kranken nach einer Korrektur ihrer Magenübersäuerung zu sehen haben.

Überblicken wir das Gesagte, so müssen wir feststellen, daß ohne Zweifel Magenbeschwerden bei Chlorotischen zwar recht häufig vorkommen — v. Noorden berechnet nach seinem großen Materiale die Häufigkeit von «Magenschmerzen» mit 39%, jene von Erbrechen mit 15% —, sie gehören aber nicht zum Wesen der Krankheit, haben auch keine ätiologische Bedeutung für sie, sondern spielen eine rein symptomatologische Rolle. In den meisten leichten und auch bei einem Teile der schweren Fälle treten sie ganz zurück oder machen sich nur gelegentlich geltend. Als Grundlagen der vorkommenden Magenbeschwerden sind weder Magenerweiterung, noch Magenatonie, noch Sub- oder Anazidität anzunehmen. Häufig besteht Gastroptose verschiedenen Grades als Teilerscheinung einer allgemeinen Splanchnoptose, die aber andererseits ebenfalls keinerlei genetische Beziehungen zur Chlorose hat; es handelt sich auch hier um das Zusammentreffen zweier bei jungen Mädchen häufig vorkommender Anomalien. Die meisten subjektiven Magenbeschwerden der Chlorotischen weisen auf nervöse Grundlagen hin: einerseits Superazidität, namentlich in schweren Fällen und während des Höhestadiums der Krankheit, andererseits Überempfindlichkeit der Magenschleimhaut, teils mit Übersäuerung, teils ohne sie. Daß beim Zusammentreffen beider Momente besonders leicht wirkliche Magenschmerzen, Cardialgien, oftmals auch mit Pylorospasmen verbunden, vorkommen können, wissen wir aus den alltäglichen Erfahrungen bei Neurasthenikern.

Ob diese Störungen ausschließlich von der Chlorose als nervöse Komponenten im Krankheitsbilde abhängig sind, oder wiederum nur als Ergebnis des Zusammentreffens der Bleichsucht mit den auch sonst in diesem Alter gerade bei

Mädchen so häufigen Erscheinungen einer neuropathischen Allgemeinkonstitution bezeichnet werden sollen, das ist einer objektiven Klarstellung eigentlich gar nicht zugänglich, sondern im wesentlichen Auffassungssache, über die zu streiten sich nicht lohnt. Gewiß ist weiters, daß manche Beschwerden, welche von den Kranken auf den Magen zurückgeführt werden, namentlich Schmerzsensationen, gar nicht vom Magen herrühren, auch nicht vom Darm, sondern enteroptotischen oder hysterischen Druckpunkten entsprechen und offenbar von den Nervengeflechten des retroperitonealen Raumes herstammen. Nach meiner Erfahrung kommen heftige Magenerscheinungen, welche oftmals bei der ersten Untersuchung den Verdacht eines Magengeschwüres erwekken, besonders häufig bei überarbeiteten schweren Chlorosen vor und sind offenbar von Superazidität bei gleichzeitiger allgemeiner Erschöpfung abhängig. Nach wenigen Tagen absoluter Bettruhe vergehen diese oft sehr quälenden Schmerzen und das vorher anscheinend unstillbare Erbrechen entweder ganz ohne Behandlung oder bei bloßer lokaler Wärmeanwendung (Thermophor), und die Patienten sind dann wieder imstande, ganz normale Kost zu vertragen. Ich muß aus voller Überzeugung v. Noorden beistimmen, wenn er sagt, man könne sich leicht überzeugen, «daß die Leistungsfähigkeit der Verdauungswerkzeuge bei den Chlorotischen im allgemeinen viel weniger Not leidet, als uns die Klagen der Patientinnen und die übertriebenen Warnungen mancher Autoren glauben machen wollen.»

d) Komplikation mit Magengeschwür.

Am meisten zu beachten ist die Neigung schwerer Chlorosen zu Superazidität insoferne, als diese wiederum schon an sich und besonders auf dem günstigen Boden der Chlorose das Auftreten einer Magengeschwürbildung nach sich ziehen kann. Tatsächlich ist das Magengeschwür eine nicht gar zu seltene Komplikation der Chlorose. v. Noorden fand es in 4.1% bei einer Gesamtzahl von 216 Beobachtungen, Luzet dagegen findet es in Frankreich nur selten. Ich habe schon oben darauf hingewiesen, daß eben die Häufigkeit des Magengeschwüres überhaupt in verschiedenen Ländergebieten je nach den Ernährungsbedingungen und Gewohnheiten der Bevölkerung eine ganz verschiedene ist, und dadurch allein erklären sich auch die widersprechenden Angaben über die Häufigkeit der Kom-

bination von Magengeschwür und Chlorose. Ich selbst kann mich aus dem allerdings in dieser Hinsicht nicht übermäßig großen Materiale der Klinik v. Neusser und meiner Spitalsabteilung an keinen einzigen selbstbeobachteten Fall erinnern, bei welchem die Diagnose eines Magengeschwüres mit Sicherheit hätte gestellt werden können, wenn auch wiederholt Patientinen mit einer diesbezüglichen Vermutungsdiagnose zur Aufnahme gelangt waren.

e) Verstopfung.

Was nun den Darmtrakt betrifft, so ist von seiner Seite Stuhlträgheit die am häufigsten angegebene Beschwerde der Kranken; nur selten kommen Klagen über Schmerzen vor, welche etwa, wie es v. Noorden berichtet, auf eine Colitis der pars transversa zurückgeführt werden können. Das erstere Symptom ist keineswegs der Chlorose als solcher eigen, sondern findet sich in gleicher Häufigkeit überhaupt bei Frauen und Mädchen dieses und späteren Alters. v. Noorden hat auch bezüglich dieser Störung eine Statistik aufgestellt und fand unter 182 Beobachtungen von Bleichsucht normale tägliche Stuhlentleerung bei 55.5%, Stuhlträgheit wechselnden Grades bei 37.2%, Neigung zu Durchfall bei 4.9% und Wechsel zwischen Stuhlträgheit und Durchfall bei 2.2%. Ich möchte glauben, daß wir annähernd die gleichen Zahlen herausbekommen würden, wenn wir alle Frauen, welche uns etwa in der Sprechstunde um Rat fragen, zu einer Statistik heranziehen wollten. Selbst symptomatologisch ist also, ehrlich gesagt, die Stuhlverstopfung bedeutungs- und wertlos, und daß abnorme Eiweißfäulnis und intestinale Autointoxikationen, denen man in früheren Zeiten eine große Rolle selbst für die Entstehung der Bleichsucht zugeschrieben hat, bei ihr ebenfalls nicht mehr als sonst in Betracht kommen, hat Rethers wohl zum Überflusse nachgewiesen. — Wenn ich noch hervorhebe, daß auch die resorbierende Tätigkeit des Darmes bei Bleichsüchtigen in keiner Weise gelitten hat, so glaube ich alles Belangreiche erwähnt zu haben.

9) Leber und Milz.

Von seiten der Leber liegen bis auf eine mitunter beobachtete Gallenarmut der Stühle, die bei vermindertem Haemoglobingehalt durchaus erklärlich erscheint, keine mit der Chlorose zusammenhängenden Störungen vor. Sie steht mitunter tiefer, wenn allgemeine Splanchnoptose vorhanden ist, und ihr linker Lappen ist dann in der Mittellinie unter

dem Xyphoideus öfters druckempfindlich. Bei den überarbeiteten schweren Chlorosen mit vorübergehenden Herzschwächeerscheinungen kann die Leber auch gelegentlich durch Stauung etwas vergrößert sein.

Ebenfalls von wenig Belang ist die ziemlich häufig beobachtete geringe Schwellung der Milz. Daß sie nicht, wie es Clément wollte, als infektiöser Milztumor aufzufassen ist, bedarf wohl weiter keiner Begründung. Es scheint mir auch zweifelhaft, ob sie, wie Chvostek meint, mit lebhafter Blutregeneration zusammenhängt; denn gerade nur zu der Zeit, während diese bei der Chlorose darniederliegt, auf der Höhe der Krankheit, ist die Milz, wenn überhaupt so etwas vergrößert und die Vergrößerung schwindet während der Abheilung. Ihre Entstehung ist also unklar. Hervorheben muß ich, daß die Schwellung niemals bedeutend ist und daß jeder ungewöhnlich große Milztumor sicher nicht von der Bleichsucht als solcher abhängig ist; bestenfalls ist sie etwa 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Gar nicht selten dürfte übrigens eine Vergrößerung der Milz auch nur durch deren Tiefstand vorgetäuscht sein. Ich würde Ihnen empfehlen, immer neben der Milz auch die linke Niere zu suchen. Ist diese deutlich als tiefstehend tastbar, dann dürfen Sie auch eine eben tastbare Milz nicht ohneweiters als vergrößert bezeichnen, wenn ihr oberer Pol nicht mindestens normal hoch steht und der untere Pol nicht etwa sicher abnorm derb erscheint.

10) Harn und Stoffwechsel.

Was die Nieren betrifft, so ist bezüglich ihrer Lagerung nur das schon früher Gesagte zu wiederholen: sie stehen sehr häufig tief und sind abnorm beweglich, besonders die rechte, aber gar nicht selten auch die linke, und manchmal sogar die linke stärker als die rechte; das sind wieder Befunde, welche mit der Chlorose als solcher gar nichts zu tun haben. Die tiefstehende bewegliche Niere ist auch hier, wie sonst bei Neuropathischen, häufig überempfindlich und schmerzhaft. — Was die Nierenfunktion betrifft, so ist sie an sich ausnahmslos normal, gestört höchstens bei wesentlich geschädigter Herztätigkeit. Dann finden wir reichlich Nukleoalbumin und vorübergehend auch deutliche Spuren von Serumalbumin im Harn, und auch ein oder der andere hyaline Zylinder wird Sie in einer sorgfältig zentrifugierten Nubekula nicht überraschen. Das sind einfach Stauungs-

erscheinungen, die auch mit gleichzeitiger Erniedrigung der Gesamtharnmenge verbunden sind. Unter anderen Verhältnissen aber ist der Harn der Chlorotischen von mindestens normaler Menge, oftmals sogar direkt reichlich, er ist zumeist auffällig hell gefärbt, enthält weder Eiweiß noch Zukker noch abnorme Mengen von Indikan und sicher keinerlei über die normale Grenze hinausgehende Menge von Urobilin. Es ist aber selbstverständlich, daß gelegentlich auch einmal ein Mädchen mit orthotischer oder lordotischer Albuminurie oder mit geringen Nephritisresten (etwa nach einem Scharlach oder einer Angina) an Chlorose erkrankt und dann seine früheren Harnbefunde auch während dieser Erkrankung beibehält. Dann können sich wohl auch hie und da diagnostische Schwierigkeiten ergeben, besonders wenn man von dem Verhalten des Harnes vor der Chlorose keine oder nur eine mangelhafte Kenntnis hat.

Das sonstige Verhalten des Harnes hängt innig mit dem Gesamtstoffwechsel der Chlorotischen zusammen und ich will daher in den kürzesten Zügen beides zusammenfassend besprechen. Daß der respiratorische Gaswechsel und die Oxydationsvorgänge im Organismus bei der Chlorose annähernd normale Stärke haben, wurde schon viel früher hervorgehoben. Dementsprechend sind auch die Werte des neutralen Schwefels im Harn im Verhältnis zu den Aetherschwefelsäuren von der Norm nicht wesentlich verschieden. Als Mittel der Norm werden 20% Neutralschwefel angenommen; die bei Chlorose gefundenen Werte schwanken zwischen 13 und fast 27%. Ebenso ist der Eiweißumsatz in den gewöhnlichen Fällen von Bleichsucht ein normaler. Es herrscht annähernd Stickstoffgleichgewicht: mitunter fand man verschwindende Verluste, mitunter ebenso geringen Stickstoffansatz. Bei der Stickstoffausscheidung durch den Harn ist das Verhältnis zwischen Harnstoff und Harnsäure nicht wesentlich gestört; der Wert des Harnstoff-Stickstoffes ist normal oder leichtgradig vermehrt, jener des Harnsäurestickstoffes schwankt fast ausnahmslos innerhalb der normalen Breite. Abnorme Abbauprodukte von Eiweißkörpern fehlen im Harne Chlorotischer, die Aetherschwefelsäuren sind nach v. Noorden und Rethers und anderen niedrig, jedenfalls nie vermehrt. — Der Chlor- und Phosphorsäurestoffwechsel dürfte sich, obwohl die Unter-

suchungen hier nicht ganz klare Ergebnisse geliefert haben, innerhalb annähernd normaler Bahnen bewegen. Höchstens wird von Vannini*) auf die Möglichkeit hingewiesen, bei der Chlorose eine Einschmelzung von Knochengewebe anzunehmen, weil die Phosphorsäure mit verhältnismäßig viel Kalzium und Magnesium im Harn erscheine. Das Verhältnis zwischen Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung wird übrigens übereinstimmend als ein normales angegeben. — Der Eisengehalt des Harnes wurde bei der Chlorose nicht vermehrt gefunden. — Im großen und ganzen also ist die Ausbeute bezüglich Stoffwechsel und Ausscheiduug der Stoffwechselprodukte durch den Harn bei Chlorotischen ohne jedes wesentliche von der Norm abweichende Ergebnis geblieben.

11) Geschlechtsorgane.

Von seiten der Nebennieren sind besondere Störungen im Verlaufe der Chlorose nicht bekannt, es bleibt mir also nur noch die Besprechung der Geschlechtsorgane in ihren anatomischen Verhältnissen und in ihrer Funktion — ein Kapitel, das ich jetzt auch kürzer fassen kann, weil ich von ihm das meiste schon bei anderen Gelegenheiten hervorgehoben habe.

Die Entwicklung der Geschlechtsorgane kann bei der Chlorose vollkommen dem Alter entsprechen, gar nicht selten aber kommt ein Zurückbleiben in der Entwicklung, sei es teilweise, sei es in allen Teilen vor, und zwar scheint es festzustehen, daß solche Hypoplasie sich gerade bei Chlorotischen verhältnismäßig häufiger findet als bei Nichtchlorotischen. Stieda**) fand ein Zurückbleiben in der Entwicklung des Beckens, der äußeren Geschlechtsteile, des Uterus, der Ovarien und der Brüste teils einzeln teils nebeneinander im ganzen bei 73.9% seiner allerdings nur 23 Chlorosefälle, während sich bei Nichtchlorotischen die gleichen Veränderungen bei einem Beobachtungsmaterial von 233 Frauen nur in 27.5% der Fälle vorfanden. Wenn dieser außergewöhnliche Prozentsatz auch bei größerem Materiale nicht unverändert aufrecht bleiben dürfte, so beleuchtet er doch wenigstens ganz allgemein die Häufigkeit derartiger Vorkommnisse bei chlorotisch kranken Mädchen.

*) Virchows Archiv, Bd. 176, 1904.
**) Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynaekol., Bd. 32, 1895.

Die größte Rolle unter den Genitalstörungen spielt aber nicht die Hypoplasie, sondern diese kommt den Menstruationsanomalien zu, die ja jeder Laie als Begleiterscheinung der Bleichsucht kennt. — Zunächst entwickelt sich die Bleichsucht in einem kleineren Teile der Fälle noch vor Eintritt der Menstruation. Ich habe das selbst wiederholt gesehen; die zahlenmäßigen Angaben darüber schwanken jedoch. Hayem erklärt ein solches Vorkommnis nur ganz allgemein als selten, Ossent fand es bei 7.2% der Fälle (im ganzen 195), v. Noorden aber bei Zusammenstellung von 215 Fällen in 26%, unter welchen sich gar nicht wenige Mädchen mit 15—17, aber auch einige mit 19 und 20 Jahren, ja selbst 2 mit 24 Jahren befanden. — Bei 13.9% seiner Fälle trat die Bleichsucht gleich im Anschlusse an die erste Menstruation auf und bei 60% lag ein längerer Zeitraum zwischen der ersten Menstruation und dem Beginne der Krankheit. Bei der großen Mehrzahl dieser Fälle trat die Menstruation zwischen dem 13. und 17. Jahre ein. Im ganzen aber war von seinen Fällen die Menstruation bis zum vollendeten 17. Lebensjahre bei 27.4% der Fälle noch nicht eingetreten.

Über das Verhalten der Menstruation vor und während der Erkrankung an Chlorose führt v. Noorden, welcher über das größte Material verfügt, die folgenden Aufzeichnungen an. Gesamtzahl der Beobachtungen 173.

Davon war vor und während der Chlorose die Menstruation dauernd regelmäßig in 34.1%, dabei mittelstark in 19.6%, schwach in 8.7% und stark in 5.8%. Dauernd unregelmäßig vor und während der Chlorose war die Menstruation in 28.3% der Fälle, und zwar mittelstark in 8.7%, schwach (spärlich oder zu selten) in 16.3%, stark (reichlich oder häufiger) in 2.9%. Die früher mehr oder weniger regelmäßige Menstruation änderte sich mit Eintritt der Chlorose in 37.5% der Fälle, und zwar in folgender Weise: sie hörte völlig auf in 25.4%, wurde schwächer und seltener in 10.0%, stärker oder häufiger in 2.3%. Im ganzen ließ sich also teils vor, teils mit Eintritt der Chlorose bei 60.7% der Fälle eine Abschwächung der Menstruation feststellen. Rechnet man dazu die Fälle, bei welchen die Menstruation bei Ausbruch der Chlorose noch nicht eingetreten war, so ergibt sich eine Abschwächung der Menstruation

in 77.2% aller Chlorosefälle. Noch höhere Verhältniswerte findet Hayem in seinen Beobachtungen; von 65 Fällen verloren beim Eintritt der Bleichsucht 24 ihre Regeln ganz, bei 36 wurden die Blutungen erheblich schwächer, bei 4 blieben sie unverändert, bei einem wurden sie stärker und häufiger. Ossent dagegen findet Menstruationsanomalien nur bei ca 42% seiner Chlorosefälle, Stieda wieder bei annähernd 70%.

Verzeihen Sie mir, meine Herren, die Häufung der trockenen Zahlen! Mir graut ja selber davor, wie vor aller Statistik; aber ich hatte das Allgemeine schon oben erwähnt und mußte es jetzt doch durch Anführung konkreter Zahlen in etwas schärfer umrissene Formen bringen. — Da ich das Vorkommen und die Bedeutung des weißen Flusses schon oben erwähnt habe, bleiben mir nur noch die Frage der sexuellen Leistungsfähigkeit der Chlorotischen und die etwaigen Beziehungen zwischen Schwangerschaft und Bleichsucht zu streifen.

Wenn Sie sich die oben angeführten Zahlen über die Häufigkeit hypoplastischer Entwicklungshemmungen im Geschlechtsapparate vergegenwärtigen und die Häufigkeit des Ausbleibens der Menstruation als Zeichen einer häufigen Störung der Eireifung berücksichtigen, so wird es Ihnen begreiflich werden, daß Chlorotische trotz etwaigen geschlechtlichen Verkehres nicht eben leicht schwanger werden. Die Möglichkeit aber liegt natürlich bei entsprechender Gestaltung der Geschlechtsorgane und bei erfolgender Eireifung ohneweiters vor, und schließlich ist die Schwängerung einer Chlorotischen auch wirklich kein so ganz seltenes Ereignis. Ich habe Schwangerschaft selbst in 2 Fällen meiner Beobachtungen gesehen und keinen schlechten Einfluß auf die bestehende Bleichsucht wahrnehmen können. Daß ihr Einfluß ein günstiger war, kann ich allerdings auch nicht behaupten. — Von vielen Seiten wird ja gerade das Heiraten als Heilmittel gegen die Chlorose empfohlen. Aber ich glaube, daß man da sehr klug und klar unterscheiden muß. Eine leichte Chlorose, die körperlich und speziell sexuell tadellos entwickelt ist, die durch die Heirat in günstige Verhältnisse kommt und sicher keine Verschlechterung ihrer Lebens- und Arbeitsbedingungen erfährt, mag immerhin heiraten, und es ist in solchen Fällen theoretisch gar nicht

auszuschließen, daß die normale sexuelle Betätigung auf den ganzen Krankheitsprozeß sogar günstig einwirken könne: gegen eine Schwängerung liegt in solchen Fällen gewiß kein berechtigtes Bedenken vor. Eine schwere Chlorose aber, mit vielleicht hypoplastischem Genitale den Strapazen einer jungen Ehe auszusetzen halte ich für unmenschlich und selbverständlich für zwecklos; es kann da im Gegenteile sicher viel eher Schaden als Nutzen gestiftet werden.

---

31. Vorlesung.

(Blutbild, Verlauf und Prognose, habituelle und Spätformen der Bleichsucht.)

Bislang haben wir, meine Herren, die klinische Symptomatologie der Chlorose in ihren wesentlichen Punkten und mit Einschluß der diagnostisch und theoretisch in Betracht kommenden Komplikationen erledigt, aber mit Ausnahme des uns am meisten interessierenden Verhaltens des Blutes. Diesem wollen wir uns nun zuwenden.

Ich möchte aber selbst hier noch eine Trennung der seitens des Blutes zu erhebenden Befunde in zwei Gruppen eintreten lassen, indem ich in der ersten Gruppe jene Befunde zusammenfasse, welche nicht der Gegenstand einer regelmäßigen klinischen oder praktischen Blutuntersuchung sein können, sondern welche als die Ergebnisse spezieller theoretischer Studien zu Tage gekommen sind, währenddem ich in der zweiten Gruppe die Ergebnisse der alltäglichen klinischen Blutuntersuchung vereinigen werde.

Ergebnisse der physikalisch-chemischen Blutuntersuchung.

1) Blutmenge. Polyplasmie.

In der ersten Gruppe ist zunächst die Frage von der Blutmenge bei der Chlorose zu besprechen. Ich habe die modernen Versuche, Klarheit in die Frage von der Blutmenge des Menschen überhaupt zu bringen, bereits weiter oben behandelt und wir haben dort gesehen, daß die mit den neueren Methoden beim normalen Menschen gewonnenen Werte sich auf rund 5% des Körpergewichtes be-

laufen. Ich erwähnte dort auch bereits, daß die gleichen Autoren, von welchen diese Feststellungen stammen, übereinstimmend eine Verminderung der Blutmenge bei der Bleichsucht verneinen, vielmehr insgesamt geneigt sind, bei ihr eine Tendenz zu verschiedengradiger Steigerung derselben anzunehmen So fand L. Smith bei der Untersuchung von 21 schweren Chlorosefällen einen Mittelwert von 10.8%, geringere Werte bei leichten Fällen. Auch Plesch**) und Oerum***) beobachteten mit Hilfe ihrer Verfahren mehrfach eine Vergrößerung der relativen Blutmenge bei Chlorotischen. — Durch diese neuen Untersuchungen wird die alte Lehre von dem Bestehen einer «Plethora serosa» wieder zu Ehren gebracht. Denn bei den leichten Bleichsuchtfällen, bei welchen die Zahl der roten Blutkörperchen annähernd eine nomale ist, fehlt auch die Blutmassenvermehrung, beobachtet aber wird sie bei den schweren Fällen, welche regelmäßig, wie wir sehen werden, auch eine ganz beträchtliche Verminderung der Erythrozytenzahl im mm³ aufweisen. Gewiß sind wir also, wenn wir das Vorkommen einer Vermehrung der Blutmasse annehmen, dabei nicht berechtigt, auch eine Mehrproduktion von roten Blutkörperchen zu erschließen, sondern es dürfte sich in Wahrheit um eine ausschließliche Polyplasmie handeln. Und gerade dies steht wieder in vollem Einklange mit den Beobachtungen der Stoffwechselpathologen, z. B. v. Noordens, welche für die schweren Bleichsuchtfälle mit pastösem Aussehen oder leichten Ödemen eine ausgesprochene Wasserretention im Körper festgestellt haben. Weitere Untersuchungen werden erst festzustellen haben, ob wirklich die Erscheinungen der Wasserzurückhaltung mit dem Bestehen der Blutmengenvermehrung zusammenfallen: vorläufig dürfen wir das, da solche systematische Untersuchungen noch fehlen, nur als wahrscheinlich annehmen.

Oerum zieht aus seinen Beobachtungen noch einen weiteren Schluß, den auch Morawitz annimmt, welchem ich mich aber eben mit Rücksicht auf die gerade mitgeteilten Überlegungen nicht ganz anzuschließen vermag. Er sagt, daß es sicher Fälle von Chlorose gibt, bei denen die

*) Transact. of the pathol. Soc., London, Bd. 2. 1900. zit. bei Morawitz.
**) Haemodynamische Studien. Berlin, Hirschwald, 1909.
***) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 93.

Herabsetzung des Haemoglobingehaltes in der Volumseinheit Blut keineswegs der Ausdruck einer Verminderung des gesamten Haemoglobinbestandes im Organismus zu sein braucht. Das wäre richtig, wenn bei leichten Chlorosen, welche ja oft 50—60% Haemoglobin aufweisen, eine Blutmengenvermehrung auf das doppelte vorkäme. Dies ist aber nicht der Fall, und schwere Chlorosen, bei welchen dieser Grad der Mengenvermehrung das Maximum darstellt, haben regelmäßig nur Haemoglobinwerte von 20—35%; gewiß ist also in diesen Fällen der Grad der prozentischen Haemoglobinverminderung nicht auch ein Maßstab für die absolute Verminderung, aber eine solche ist doch wohl in jedem Falle anzunehmen, wenn sie auch geringer sein mag, als es ohne Kenntnis von der Blutmengenvermehrung den Anschein hätte.

2) Dichte und Trockenrückstand.

Die zweite Frage von Bedeutung bezieht sich auf die Blutdichte und den Trockenrückstand des Blutes bei der Bleichsucht. Wir müssen in dieser Beziehung ebenso wie sonst, aber hier ganz besonders unterscheiden zwischen Blutplasma und Blutzellen bezw., weil das leichter zu überblicken ist, zwischen Blutplasma und Gesamtblut. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß bei der Chlorose das Plasma entweder gar keine oder nur geringgradige Veränderungen seiner Dichte, seines Trockenrückstandes und überhaupt seiner Zusammensetzung aufweist, während die Hauptveränderungen des ganzen Befundes sich in den roten Blutkörperchen abspielen, die entweder der Hauptsache nach nur haemoglobinarm werden oder nebenher auch wesentlich vermindert sind. Nun ist aber das Haemoglobin sowohl was Schwere als was Eiweißgehalt betrifft der herrschende Hauptbestandteil der roten Blutkörperchen und es wird sich hiedurch bei der physikalisch-chemischen Untersuchung des Blutes eine ganz bedeutende Dissoziation aller auf diese Dinge Bezug habenden Werte zwischen Blutplasma und Blutzellen, oder mit anderen Worten, es werden sich diesbezüglich sehr bedeutende Verschiedenheiten zwischen Blutplasma und Gesamtblut ergeben.

Was das spezifische Gewicht, die Dichte des Gesamtblutes betrifft, so ist diese naturgemäß stets herabgesetzt, und zwar aus zwei Gründen möglichst genau entsprechend der Herabsetzung des prozentischen Haemoglobinwertes. Erstens einmal, weil das Haemoglobin überhaupt

in jedem Blute der für die Höhe des spezifischen Gewichtes maßgebende Bestandteil ist, und zweitens weil gerade bei der Bleichsucht das Blutplasma keine wesentlichen Veränderungen, insbesondere keine Herabsetzung der Dichte erkennen läßt. Gerade aus diesen Gründen haben ja sowohl Hammerschlag*) als Schmaltz**) Vorschläge gemacht, insbesondere bei der Bleichsucht die Haemoglobinbestimmungen durch die exakter durchführbaren Blutdichtebestimmungen zu ersetzen, und haben Tabellen aufgestellt, aus welchen der einer bestimmten Blutdichte zukommende prozentische Haemoglobingehalt zu entnehmen ist. Ich habe Ihnen davon schon im ersten Teile gesprochen und führe hier nur die von Hammerschlag herrührende Vergleichstabelle an.

Einem spezifischen Gewichte des Gesamtblutes

von	1033—1035	entspricht	ein	Haemoglobingehalt v.	25—30 %
«	1035—1038	«	«	«	30—35 %
«	1038—1040	«	«	«	35—40 %
«	1040—1045	«	«	«	40—45 %
«	1045—1048	«	«	«	45—55 %
«	1048—1050	«	«	«	55—65 %
«	1050—1053	«	«	«	65—70 %
«	1053—1055	«	«	«	70—75 %
«	1055—1057	«	«	«	75—85 %
«	1057—1060	«	«	«	85—95 %

Die Herabsetzung der Dichte des chlorotischen Blutes wird von allen Seiten hervorgehoben. Als normale Werte kennen wir die Zahlen zwischen 1055 und 1060, wobei das Weib im allgemeinen die niedrigeren Zahlen aufweisen soll. Bei Chlorotischen schwanken die Werte des spezifischen Gewichtes nach Hammerschlag zwischen 1035 und 1052, nach Schmaltz zwischen 1030 und 1049, nach Grawitz zwischen 1035 und 1045; auch alle übrigen Angaben bewegen sich innerhalb dieser Werte. Die Dichte des Blutserums beträgt normalerweise nach Becquerel und Rodier***) 1028—1032, und bei der Chlorose im

*) Zentralbl. f. klin. Med. 1891, u. Zeitschr. f. klin. Med. 1892, Bd. 21.

**) Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 16 und: Pathologie des Blutes Leipzig, 1896.

***) Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und kranken Zustande. Deutsch von Eisenmann. Zwei Arbeiten, 1845 und 1847. Erlangen. Zit. nach v. Noorden u. Strauß.

Mittel 1028.1. Hammerschlag sowohl als Askanazy*) fanden die Werte niemals unter 1027, ersterer zumeist 1029—1030. Nur für die schon erwähnten schweren Chlorosefälle wird auch eine mäßige Erniedrigung der Serumdichte zugegeben.

Soweit die tatsächlichen Befunde. Was die Ersetzung der Haemoglobinbestimmungen durch Blutdichtebestimmungen betrifft, so stehe ich auf einem durchaus klaren Standpunkt: die Bestimmungen nach Hammerschlag erscheinen mir in keiner Weise genauer, also durchaus nicht minder von Fehlerquellen beeinträchtigt als eine gute Haemoglobinbestimmung mit Hilfe eines Fleischl-Miescher oder eines gut korrigierten Sahli, und dabei sind die letzteren Bestimmungen mindestens eben so einfach und haben den Vorteil, eine direkte, nicht eine indirekte Bewertung des Haemoglobingehaltes zu geben. Eine Ersetzung dieser Haemoglobinbestimmungen durch Blutdichtebestimmungen nach Hammerschlag erscheint mir also sicher nicht von Vorteil, eher von Nachteil, also jedenfalls zwecklos. Das Schmaltz'sche Verfahren der Blutdichtebestimmung mit dem Kapillarpiknometer ist allerdings genau, aber viel zu schwierig und von dem Vorhandensein und der genauen Handhabung einer feinen chemischen Wage abhängig, so daß es als allgemeinerer Ersatz der Haemoglobinbestimmung nicht in Betracht kommt. Bleiben wir also mit voller Beruhigung bei der Haemometrie und trachten wir nur, sie möglichst fehlerfrei zu gestalten. — Diese Anschauungen hat auch die Praxis sanktioniert, selbst bei der Chlorose, für welche ja eigentlich allein ein Ersatz durch die Dichtebestimmungen theoretisch einwandfrei wäre.

Ungefähr die gleiche Bewandtnis wie mit der Blutdichte hat es mit dem Trockenrückstande des Gesamtblutes und jenem des Blutserums. Auch die Bluttrokkenrückstandbestimmungen wurden durch v. Noorden als Ersatzmittel für Haemoglobinbestimmungen vorgeschlagen, ohne daß sich dieses Verfahren durchzusetzen vermocht hätte. Die Methode wurde im besonderen von Stintzing und Gumprecht**) ausgestaltet und studiert. Der Trockenrückstand des Gesamtblutes beträgt bei gesunden

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 59, 1897.
**) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 53, 1894.

Frauen nach diesen Autoren 18.4 — 21.5%, also weniger als nach Biernacki (21.0—22.5%)[1]. Bei Chlorose fanden sie (auf der Höhe der Krankheit) dreimal Werte zwischen 11.7 und 16% und fünfmal Werte zwischen 16.0 und 19.4%. Grawitzs diesbezügliche Werte schwanken zwischen 13 und 16%, jene v. Noordens zwischen 11 und 16%, jene Maxons[2]) zwischen 11.4 und 17.5%. Stintzing und Gumprecht haben auch eine nur für Chlorose gültige Tabelle über jene Haemoglobinwerte ausgearbeitet, welche einem gewissen Trockenrückstande des Blutes entsprechen. Hier sind die Zahlen (Hb. in Gewichtsprozenten ausgedrückt; normal für das Weib 12.5 Gewichtsprozent):

Einem Trockenrückstande von

12.5%	entspricht	ein	Haemoglobingehalt	von	3.75—5.0	Gew. %
13.4%	«	«	«	«	5.0—6.25	«
15.8%	«	«	«	«	6.25—7.50	«
18.3%	«	«	«	«	7.50—8.75	«
18.8%	«	«	«	«	8.75—10.00	«
19.0%	«	«	«	«	10.0—10.60	«

Eine allgemeinere praktische Verwertung wird aus den gleichen Gründen, welche ich oben gegen das Schmaltz'sche Blutdichteverfahren geltend machte, auch die Trockenrückstandbestimmung kaum jemals erfahren.

Was den Trockenrückstand des Blutserums betrifft, der normalerweise 10.0—10.5% beträgt, so wurden von Kossler[3]), Erben[4]) und Askanazy Werte über 8% gefunden, während Grawitz, Biernacki und v. Limbeck in schweren Fällen auch Werte zwischen 6.5 und 8% beobachteten. Im allgemeinen also ist der Trokkenrückstand des Blutserums ebenso wie seine Dichte bei Chlorosen ganz merklich und auffällig höher als bei andersartigen Anaemien von annähernd entsprechender Schwere.

3) Andere physikalische Befunde.

Das Volumen der roten Blutkörperchen im chlorotischen Blute findet Grawitz mit Hilfe seines direkten Zentrifugierverfahrens immer beträchtlich herabgesetzt, durchschnittlich auf 20% anstatt der normalen 40—50%. Ihr Gewicht und ihr Trockenrückstand wurden von

[1]) Siehe I. Teil, S. 129. Zeitschr. für klin. Mediz., Bd. 24, 1894 u. Zentralbl. für klin. Mediz., 1895.

[2]) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 50, 1892.

[3]) Zentralbl. f. innere Med., 1897.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 47, H. 3—4.

Erben als bedeutend herabgesetzt gefunden. Die Isotonie des Blutes (die osmotische Resistenz der Blutkörperchen) wurde von Limbeck auffällig niedrig gefunden, mit 0.3—0.4% Na Cl gegenüber durchschnittlich 0.46% Na Cl der Norm. Die osmotische Konzentration des chlorotischen Blutes erweist sich nach den bisher vorliegenden spärlichen Berichten als annähernd normal, die Gefrierpunkterniedrigung liegt zwischen — 0.55 und — 0.56° C; ebenso ist die elektrische Leitfähigkeit des Blutserums als innerhalb der normalen Breite liegend gefunden worden.

Damit verlassen wir das Gebiet der physikalischen Bluntuntersuchung und gehen zum chemischen Gebiete über.

4) Eiweißkörper des Blutes; ihre Menge und Art.

Auf diesem tritt uns als die erste Frage die nach den Eiweißkörpern des chlorotischen Blutes entgegen. Normalerweise ist der Gesamteiweißgehalt des Blutes mit mindestens 3% N zu bemessen. Bei der Chlorose wurden zumeist deutlich aber nicht höchstgradig verminderte Werte gefunden, welche der Natur der Blutveränderungen nach hauptsächlich in der Haemoglobinabnahme begründet sind. Erben sowohl als Kossler finden Werte, welche um 2% N herum schwanken, während Sofie v. Moraczewska*) meist normale oder wenig erniedrigte Werte fand, in einem schweren Falle aber den niedrigsten Wert von 1.66%. Die Eiweißabnahme der Erythrozyten speziell wurde von Jaksch, Hoke und Kossler festgestellt. Im Blutserum werden im allgemeinen normale oder nur wenig herabgesetzte Stickstoffwerte beobachtet, zumeist solche zwischen 1.1 und 1.3%, mitunter aber auch niedrigere Werte von 1.0 oder gar 0.8% (v. Limbeck). Auch Strauß fand auf refraktometrischem Wege fast stets einen Stickstoffgehalt von über 1%. Auch bezüglich der einzelnen Eiweißarten liegen einige Beobachtungen vor. Becquerel und Rodier fanden eine Fibrinvermehrung auf 3% gegenüber 1.9—2.2% bei gesunden Menschen. Erben fand das Fibrin in 2 Fällen mit 2.3 und 3.5% am Gesamteiweiß des Blutes beteiligt. Dieser Autor fand auch, daß in drei Fällen das Haemoglobin zwischen 46.9 und 52.2% des Gesamteiweißes ausmachte und in einem Falle, wo Albumin und Globulin getrennt bestimmt wurden, waren die bezüg-

*) Virchows Archiv, Bd. 144, 1896.

lichen Werte 25.5 und 21.0% des Gesamteiweißes. Im Blutserum scheinen die Globuline mitunter gegenüber den Albuminen etwas mehr als in der Norm zurückzutreten. Während normalerweise 40—45% Globuline gefunden werden, fanden v. Limbeck und Pick in Fällen von Chlorose einmal 34.5% und das zweitemal 38.3% Globulin; über einen normalen Wert von 45.1% berichtet Erben.

5) Andere chemische Befunde.

Was sonstige chemische Befunde im Blute Chlorotischer betrifft, so liegen zumeist nur einzelne Beobachtungen vor. Von Bedeutung scheint mir vor allem gegenüber den pathogenetisch durch vermehrten Erythrozytenzerfall bedingten Anaemien das Fehlen von Haemoglobin und von Bilirubin im Blutserum bei der Chlorose, das Syllaba festgestellt hat. Damit korrespondiert das von Erben konstatierte Fehlen von Eisen im chlorotischen Blutserum. Ansonsten hat Erben teils im Gesamtblute, teils im Serum Chlorotischer einen relativ hohen Gehalt an Fett, Lezithin und Cholesterin gefunden, woran jedoch die Erythrozyten nicht beteiligt sind. — Von mineralischen Stoffen weist in der Gesamtasche das Eisen eine bedeutende Verminderung auf, die sowohl von Becquerel und Rodier als von Erben festgestellt wurde — eine natürliche Sache. Außerdem scheint der Phosphorsäuregehalt meist niedrig, der Chlorgehalt aber normal hoch oder etwas gesteigert zu sein; auffällig ist weiter der niedrige Kaliumgehalt gegenüber normalem oder erhöhtem Gehalte an Natrium und Kalzium. — Über die Alkaleszenz des chlorotischen Blutes läßt sich angesichts der Ungleichmäßigkeit der geübten Bestimmungsmethoden und der widersprechenden Ergebnisse nichts Positives aussagen. Hervorgehoben sei nur die übereinstimmende Feststellung mehrerer physikalisch-chemischer neuerer Untersuchungen, daß das menschliche Blutserum in der Regel entweder völlig oder doch annähernd neutral reagiert.

Morphologisches Blutbild.

Nach diesen mehr summarischen Mitteilungen können wir nunmehr zu den Ergebnissen der morphologischen Blutuntersuchung bei der Chlorose übergehen, welche uns

zugleich die einzigen klinisch unter allen Verhältnissen feststellbaren und praktisch allein verwertbaren Befunde liefert.

In dieser Hinsicht ist eine allgemeine Definition des Blutbefundes mit wenigen Worten gegeben: Das Blutbild der Chlorose zeigt den an sich uncharakteristischen Befund einer verschiedengradigen Chloranaemie ohne irgend eine unter allen Umständen als kennzeichnend hervorstechende Einzelveränderung. Das ist der allgemeine morphologische Charakter des Blutbildes, das aber naturgemäß je nach dem Grade der Entwicklung und je nach dem Stadium des ganzen Krankheitsverlaufes wieder in den Einzelheiten wechselnde Befunde darbieten wird. Wir müssen da unterscheiden: 1. die allerleichtesten Veränderungen ganz zu Beginn der Erkrankung und in rudimentär entwickelten Krankheitsfällen, dann 2. das Blutbild der zwar typisch entwickelten aber leichten Chlorose, dann 3. jenes der mittelschweren und schweren Chlorose, und bei den letzten zwei Gruppen müssen wir wieder trennen das Stadium der Entwicklung, jenes der Höhe und jenes der Rückbildung.

I. Früheste Anfangs- und Rezidivstadien.

Was die frühesten Anfangsstadien betrifft, so besitze ich in dieser Hinsicht keine eigenen Erfahrungen, da ich geradezu ausschließlich über klinisches und Abteilungsmaterial, nicht aber über ambulantes verfüge. Als erster berichtet Laache in seiner Monographie «Die Anaemie» über leichte Fälle von Bleichsucht mit zwar ausgesprochenen Allgemeinerscheinungen, aber ohne eine nennenswerte Abnahme der Werte von Haemoglobin und Erythrozyten. Das gleiche teilt Naegeli mit: er findet in leichten Fällen von klinisch sicherer Chlorose Haemoglobin- und Erythrozytenwerte normal oder doch nur so wenig herabgesetzt, daß sie noch innerhalb der physiologischen Breite liegen; also 4½—5 Millionen Erythrozyten und 90—100% Haemoglobin nach Sahli. Hieher gehören auch größtenteils die schon früher besprochenen Beobachtungen von Seiler und von Morawitz, insoweit es sich dabei um zuverlässige Chlorosen handelt, was doch gewiß bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zutrifft.

Das sind Beobachtungen von großer praktischer Wichtigkeit, die allerdings nicht gedanken- und kritiklos verallgemeinert werden dürfen. Es wird hier nicht nur der

klinische Befund neben den subjektiven Erscheinungen von Belang sein, sondern es wird meines Erachtens auch eine genaue morphologische Untersuchung der Bluttrockenpräparate erforderlich werden, über welche bisher nirgends berichtet wurde. Denn ich bin nach ganz vereinzelten und nicht schriftlich niedergelegten eigenen Erfahrungen schon jetzt überzeugt davon, daß in solchen Fällen trotz normaler Zahlen schon leichtgradige Veränderungen in der Form und Größe der Erythrozyten sowie geringe Blässe eines Teiles der Zellen zur Beobachtung gelangen dürften. In solchen Befunden läge dann die erste sichere Stütze der Diagnose. Ansonsten gibt nur entweder die spätere Entwicklung eines auch haematologisch vollwertigen Chlorosebildes im weiteren Verlaufe oder der prompte und einwandfreie Erfolg einer zweckmäßigen Eisenbehandlung das Recht, solche Fälle dem Krankheitsbilde der Chlorose zuzuzählen. Gewiß eröffnet sich hier ein Feld für praktisch bedeutungsvolle Forschung an poliklinischem Krankheitsmateriale. Einmal muß ja die Chlorose bei einem vorher blutgesunden Menschen beginnen, es kann also das Bild nicht von vorneherein die volle Entwicklung zeigen; und daß dann einige andere, teils subjektive, teils klinische Erscheinungen früher als der Blutbefund deutlich entwickelt sein können, vermag der Bedeutung des Blutbildes für die ganze Krankheitstype keinen Abbruch zu tun. Dieser Umstand spricht nur gegen jene Autoren, welche alle Erscheinungen der Chlorose ausschließlich von der Veränderung des Blutes abhängig machen wollen, eine Anschauung, die wir längst als unzulässig bezeichnet haben.

II. Übergangsbilder.

Von diesen leichtesten, haematologisch noch ganz unentwickelten oder doch noch ganz uncharakteristischen Bleichsuchtformen muß es natürlich eine ununterbrochene Kette von Übergängen zu dem haematologisch bereits entwickelten Krankheitsbilde geben. In dieses Gebiet gehört ein kleinerer Teil der Beobachtungen von Seiler und von Morawitz; nähere und namentlich morphologische Blutuntersuchungen fehlen aber auch bezüglich dieser Übergangszeit. Wir müssen also gleich zu dem bereits deutlich entwickelten Blutbilde übergehen und kämen damit zur Besprechung des haematologischen Befundes bei den ausgebildeten, aber leichten

Formen der Bleichsucht. Aber, meine Herren, die Abgrenzung zwischen leichten und mittelschweren und zwischen mittelschweren und schweren Formen ist eine durchaus willkürliche, die Krankheit kennt in Wirklichkeit keine strengen Grenzen, sondern entwickelt sich eben individuell, wobei die einzelnen Befunde in verschiedenen Fällen dem Grade der Veränderung nach durchaus nicht immer den gleichen Schritt einhalten. Einmal ist der Haemoglobingehalt schon tief gesunken, die Erythrozytenzahl aber noch beinahe normal und der Färbeindex dementsprechend sehr niedrig, in einem anderen Falle ist bei gleicher Tiefe des Haemoglobingehaltes auch die Abnahme der Erythrozyten schon beträchtlich, der Färbeindex also höher, einmal sind die Größen- und Formveränderungen stärker, einmal weniger stark ausgesprochen, manchmal schon bei relativ hohen Zahlen ebenso deutlich, wie in anderen Fällen erst bei viel niedrigeren Werten. Was ich also jetzt über Gradeinteilung sage, ist ein ganz persönlich zu nehmender Versuch, den ich nur aus didaktischen Gründen mache, ohne daß ich ihm eine größere Tragweite zuerkennen kann.

III. Ungefähre Gradeinteilung.

Als «leichte Chlorose» pflege ich bei bereits wohlentwickeltem Blutbilde jene Fälle zu bezeichnen, bei welchen die Erythrozytenzahl noch nicht unter 4 Millionen gesunken, sondern gar nicht zu selten, namentlich in Rezidivfällen noch vollkommen normal ist oder sogar noch oberhalb 5 Millionen steht, währenddem der Haemoglobingehalt bereits eine deutliche Verminderung auf 50—70% der Norm aufweist. Der Färbeindex ist also immer so deutlich herabgesetzt, daß man die Blässe der Erythrozyten in jedem Präparate erkennen kann, ist aber bei verschiedenen Fällen individuell verschieden, zumeist schwankend zwischen 0.5 und 0.7, höchstens 0.75. Es gibt aber auch Fälle, wo bei einer Erythrozytenzahl von 4—5 Millionen der Haemoglobingehalt bereits unter 50% der Norm gesunken, der Färbeindex also besonders niedrig ist; ebenso gibt es seltenere Fälle mit noch 50% Haemoglobin aber schon einer Erniedrigung der Erythrozytenzahl etwas unter 4 Millionen. Beiderlei Befunde bilden den Übergang zu jenen Fällen, welche ich als mittelschwere Chlorose zu bezeichnen pflege. Ihre Erythrozytenzahl steht, um eine Grenze anzugeben, etwa zwischen 2½ und 4—4½ Millionen, der

Haemoglobingehalt aber zwischen 30 und 40%; der Färbeindex ist also stark erniedrigt, meist zwischen 0.35 und 0.5, nur ausnahmsweise bis gegen 0.6 steigend, und zwar das entweder bei Übergangsfällen vom leichten Typus her oder umgekehrt gerade bei jenen Fällen, deren Erythrozytenzahl an der unteren Grenze der angeführten Breite steht. — Der morphologische Befund läßt eine Grenze zwischen leichten und mittelschweren Fällen nicht erkennen, er entwickelt sich fließend weiter. Ich muß deshalb bei seiner nun zu gebenden Schilderung beide Formen zusammenfassen und kann nur immer die hauptsächlichsten Gradunterschiede vermerken.

IV. Blutbild der leichten und mittelschweren Chlorose.

1) Erythrozyten und Haemoglobingehalt.

a) Nativpräparat.

Die roten Blutkörperchen sind schon im frischen Blutpräparate als haemoglobinarm kenntlich, ebenso im Erythrozytenzählpräparate. Sie heben sich, weil matter gefärbt, weniger lebhaft von dem umgebenden Plasma oder der Zählflüssigkeit ab, treten nicht so plastich hervor wie im normalen Blute oder gar in jenem einer Perniziosa. Im frischen Präparate sind sie an geeigneten Stellen in Rollenbildung angeordnet, doch haben die Rollen zumeist die Neigung, auffällig rasch auseinander zu fallen und erscheinen regelmäßig kürzer und lockerer als unter normalen Verhältnissen. An dünneren Präparatstellen kann man schon wahrnehmen, daß die Erythrozyten keine vollkommene Gleichmäßigkeit der Größe und der Form besitzen; gesteigerte und ziemlich zahlreiche Größenunterschiede machen sich geltend, wenn auch Extreme in beiden Richtungen fehlen oder äußerst spärlich sind. Insbesondere finden sich niemals echte Makrozyten, sondern nur, in leichten Fällen spärlich, in schwereren reichlicher jene mäßig vergrößerten Zellen, die sich später im Trockenpräparate als «gequollen» in dem schon früher wiederholt beschriebenen Sinne zu erkennen geben. Hingegen finden sich schon in leichten Fällen gar nicht selten auffällig kleine Formen, also Mikrozyten im vollen Sinne, aber auch nur vereinzelt, und stets finden sich leichte und mittlere Grade von Poikilozytose. Hier fehlen jedoch die bizarren Formen, es handelt sich um ovoide oder elliptische Gebilde, die manchmal auffällig in die Länge gezogen und schmal sind, mitunter auch noch seitlich etwas eingedruckt oder trotz ihrer Schmalheit an dem einen Ende

birnförmig verjüngt erscheinen, und um einfache Birnformen. In leichten Fällen braucht der Prozentsatz von Poikilozyten noch kein bedeutender zu sein, in mittelschweren aber ist die Poikilozytose, wenn auch individuell schwankend, doch ausnahmslos sehr beträchtlich.

b) Trockenpräparat.

Im gefärbten Trockenpräparate finden wir alle bisher besprochenen Veränderungen der Erythrozyten in erhöhter Deutlichkeit wieder und wir können sie hier noch genauer studieren. Ich erinnere Sie aber hier noch einmal daran, daß wir hiefür niemals dünngestrichene Präparatstellen verwenden dürfen, sondern am besten solche, wo die Erythrozyten dicht und ohne jede Spur einer Druckwirkung gelagert sind, zum Teile noch andere überdeckend. Dann fällt einem die durchgängige Blässe der roten Blutkörperchen sofort in die Augen, noch deutlicher als im Nativpräparate, während Sie an zu dünnen Präparatstellen leicht in ganz unberechenbarer Weise durch mehr oder weniger plattgedrückte Zellformen getäuscht werden können, ja förmlich müssen.

Die Haemoglobinarmut kennzeichnet sich jetzt durch die Schmalheit des gefärbten Randsaumes und durch die verhältnismäßige Größe der ungefärbten zentralen Delle. — Der Grad der Haemoglobinarmut ist verschieden, und zwar sowohl im Durchschnitte der Gesamtheit als in den einzelnen Zellen. Bei ganz leichten Formen ist die Blässe, die Herabsetzung des Färbeindex also, zwar deutlich zu erkennen, erscheint aber nicht hochgradig und es sind auch die einzelnen Zellen untereinander noch recht verschieden in ihrem Farbstoffgehalte; noch ziemlich gutgefärbte sind mit blässeren und ganz blassen regellos durcheinander gewürfelt. Das ist namentlich so bei den erst in Entwicklung begriffenen leichten Fällen. Bei den an Schwere schon dem Mittelgrade angrenzenden Formen aber ist die Blässe deutlicher, der Färbeindex also niedriger und die einzelnen Zellen sind schon gleichmäßiger von der Blässe betroffen, ohne daß diese Gleichmäßigkeit aber jemals eine vollkommene würde.

Eine nicht einheitlich beantwortete Frage ist die nach der durchschnittlichen Größe der Erythrozyten bei der Chlorose. Ich sprach von diesen Meinungsverschiedenheiten schon gelegentlich der Blutungsanaemien. Seit M a l a s s e z behauptet eine ganze Reihe von Autoren, die ich jetzt nicht wieder namhaft machen will, zum Teile auf Grund von

mikrometrischen Messungen, daß der durchschnittliche Durchmesser der Erythrozyten vergrößert sei, andere treten ihnen entgegen. Ich habe, wie schon gesagt, die Erythrozyten niemals mit dem Mikrometer bearbeitet, aber ich habe hundert- und tausendmal mit der gleichen Linse normale Erythrozyten und jene chloranaemischen Blutes an gleichdünnen Präparatstellen unmittelbar nacheinander geprüft und kann nur das früher Gesagte wiederholen: Von einer Vergrößerung des mittleren Durchmessers kann weder bei der Blutungsanaemie, noch bei der Chlorose, noch bei einer anderen Chloranaemie die Rede sein. In ganz dem gleichen Sinne spricht die Beobachtung im Erythrozytenzählpräparate. Im Gegenteil: Die überwiegende Mehrzahl der Erythrozyten ist höchstens normal groß, zum Teile sogar merklich, aber nicht bedeutend kleiner als der normale Durchschnittserythrozyt: ein ganz kleiner Teil ist vergrößert, und zwar typisch gequollen, aber ein stets mindestens ebenso großer, beinahe ausnahmslos ein größerer Teil ist ganz ausgesprochen kleiner als der Normal-Erythrozyt.

Daraus ergibt sich für meine Augen und demnach für meine Überzeugung, daß der mittlere Durchmesser der Erythrozyten bei allen Chloranaemien höchstens die Norm erreichen kann, in den schweren Fällen aber entschieden etwas, und zwar ganz merklich, wenn auch nicht gerade stark unter dieser Norm zurückbleibt. Die verschiedenen Chloranaemien verhalten sich da bei gleichen Graden annähernd gleich, die Verkleinerung nimmt aber zu mit der Schwere der Anaemie, weil eben mit ihr die Zahl der kleinen und kleineren Erythrozyten sich immer mehr steigert, während die Zahl der gequollenen zwar auch zunimmt, ihre durchschnittliche Größe aber eher geringer wird; sie gehen eben dann auch zum Teile aus vorher verkleinerten Erythrozyten durch Quellung hervor, nicht nur aus normalgroßen.

Was die Größe der einzelnen Zellen betrifft, so kann ich nur das früher Gesagte etwas detaillieren. Bei der Bleichsucht leichten Grades sind die Größenunterschiede überhaupt nicht hervorragend, sie bewegen sich bis auf relativ spärliche Ausnahmen in engem Kreise um das normale Durchschnittsmaß, wobei aber die um etwas weniger kleineren unvergleichlich häufiger sind als die etwas größeren. Das Bild ist also in dieser Hinsicht ein recht gleich-

mäßiges und die Unterschiede treten erst bei genauer Einzelmusterung deutlicher hervor. Bei den etwas schwereren und den mittelschweren Fällen treten die Größenunterschiede klarer zu Tage, aber auch hier ist die überwiegende Mehrzahl der Erythrozyten etwas kleiner als normal oder normal und nur eine relativ kleine Minderheit hat entweder ausgesprochenen Mikrozytentypus oder ist vergrößert, gequollen. — Auch bezüglich der Poikilozytose ist dem bei Besprechung des frischen Blutpräparates Gesagten nichts beizufügen.

Von Belang sind jedoch die Färbungsverhältnisse der Erythrozyten, insoweit sie sich auf Abweichungen von der normalen Farbentönung beziehen. Polychromasie findet sich bei jeder Chloranaemie, also auch schon bei der leichten Chlorose vertreten, doch ist es ganz bemerkenswert, daß der weitaus größere Teil der in diesen Fällen polychromatischen Zellen der Sorte der gequollenen Erythrozyten angehört. Dementsprechend kann man nur selten eine sonst normal aussehende Zelle, die normal groß oder etwas verkleinert ist, in polychromatischem Tone gefärbt sehen, am ehesten dann noch einen Mikrozyten. Was man aber regelmäßig so gefärbt sieht, zeigt mäßige Vergrößerung, häufig einen nach innen zu unregelmäßig begrenzten Haemoglobinrandsaum und eben so oft einen gegen das Zentrum zu vorspringenden oder in seiner Nähe anscheinend isoliert liegenden, im gleichen unreinen Haemoglobintone gefärbten verschiedengestaltigen Innenkörper. Ganz unregelmäßige, zerknüllte Formen wie bei schweren Blutungsanaemien kommen kaum zur Beobachtung. Die Polychromasie ist geradezu ausnahmslos geringgradig, die Zahl der polychromatischen Zellen wechselt, ist aber bei leichten Chlorosen immer gering. Bei den mittelschweren Formen herrschen die gleichen Verhältnisse, nur ist die Zahl etwas größer und es findet sich namentlich im Stadium der Rückbildung auch öfters eine ganz sichere Jugend-Polychromasie. — Basophile Granulierung kann ja schon bei leichten Fällen vielleicht einmal zur Beobachtung gelangen, ich erinnere mich aber an keinen Fall von leichter Chlorose, bei dem ich sie gesehen hätte. Ebenso steht es mit den Erythroblasten. Ich habe bei ganz leichten Fällen kaum jemals einen gesehen; wenn aber einmal einer zur Beobachtung gelangt,

wird es natürlich nur ein Normoblast sein können. — Bei weiterer Entwicklung des Blutbildes zum mittelschweren Grade finden sich auch basophil granulierte Erythrozyten nicht gar so selten, desgleichen wenn es sich bereits um beginnende Rückbildung handelt. Reichlich habe ich sie aber bei der Chlorose nie gesehen, obwohl das Naegeli angibt. Ebenso kommen bei den mittelschweren Chlorosefällen sehr gewöhnlich einzelne Normoblasten im Blute vor. Andere Erythroblastentypen habe ich nie gesehen und auch nie eine auffällig große Zahl von Normoblasten.

2) Blutplättchen und Fibrin.

Die Blutplättchen sind in allen Fällen von Chlorose, auch den leichten vermehrt, weisen aber morphologisch keine Besonderheiten auf. — Anfügen möchte ich hier, daß die Fibrinbildung im nativen Blutpräparate regelmäßig als eine gute, zumeist vollkommen der Norm entsprechende, mitunter aber auch als eine ziemlich reichliche zu bezeichnen ist, ohne daß stärkere Vermehrungen, welche man bei dieser oberflächlichen Schätzung als gesichert hinstellen könnte, zu beobachten wären. Hayem bezeichnet die Fibrinbildung in seinen Fällen ebenfalls als normal. Chemisch ist allerdings einigemale eine Fibrinvermehrung festgestellt worden und klinisch wird öfters von einer Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes gesprochen. Es sind mir aber exakte Untersuchungen in dieser Hinsicht nicht bekannt und ich verfüge selbst über keine derartigen Beobachtungen. Die relative Häufigkeit von Thrombophlebitiden hat wohl in anderen Dingen als in einer Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ihre Ursache.

3) Leukozytenverhältnisse bei leichter Chlorose.

Bezüglich der Leukozytenverhältnisse möchte ich zunächst die leichten Chloroseformen allein besprechen.

Vor Einsetzen der Behandlung ist die Zahl regelmäßig eine normale und sie macht auch die physiologischen Schwankungen annähernd im gleichen Ausmaße wie bei gesunden Menschen mit: frühmorgens ist sie verhältnismäßig niedrig infolge Zurücktretens der Neutrophilen, in den Nachmittagstunden kann sie nahe der oberen Grenze der Norm stehen oder sie gar überschreiten, und dann sind jedenfalls auch die Granulozyten wieder reichlich vertreten. Im ersteren Falle kann der relative Lymphozytenwert auch auf 30 oder 35% gestiegen sein, ohne daß die entsprechende

absolute Zahl als erhöht zu betrachten wäre; auch im letzteren Falle sind regelmäßig die Lymphozyten reichlich vorhanden, sie treten zwar prozentisch nicht mehr abnorm hervor, dafür aber kann ihre absolute Zahl auffällig hoch stehen, geradeso wie es in diesen Fällen auch bei den Granulozyten ist. Der neuropathischen Konstitution vieler leicht chlorotischen Mädchen entsprechend sieht man gerade die physiologischen Schwankungen der Leukozytenzahl öfters recht bedeutend hervortreten und findet dann zumeist auch hohe Werte der Eosinophilen. Noch deutlicher tritt diese Neigung in der Regenerationsperiode hervor, und zwar in beiderlei Hinsicht. — Die Mastzellen sind, wie überhaupt meiner Erfahrung nach bei der Mehrzahl aller Chlorosen, auch in den leichten Fällen regelmäßig zahlreich zu finden; zumeist wird der Prozentsatz von ½ um das doppelte oder drei- bis vierfache überschritten. Hie und da finden sich auch bei leichten Chlorosen Reizungsformen, bezw. Plasmazellen zumeist des kleineren Typus mit grober, radspeichenartiger Anordnung des Kernchromatins; mitunter aber auch größere Formen mit mehr gleichmäßig strukturiertem Kern, immer aber selten. Direkt pathologische Leukozytenformen kommen bei diesem Grade der Erkrankung wohl kaum jemals vor, obwohl man vor einem vereinzelten Myelozyten oder Metamyelozyten unter keinen Umständen sicher ist. Auch die reifen Zellformen weisen keinerlei pathologische Formeigenheiten auf.

V. Übergänge zu schweren Chlorose.

Die Leukozytenverhältnisse der ausgesprochen mittelschweren Fälle ähneln mehr jenen der schweren und ich werde sie daher mit diesen gemeinsam weiter unten besprechen. Auch bezüglich der Morphologie der roten Blutkörperchen ist der Unterschied zwischen mittelschweren und s c h w e r e n B l e i c h s u c h t f o r m e n kein wesentlicher mehr, es ist nur eben alles etwas stärker ausgesprochen. Zur Abgrenzung sind unter diesen Umständen ausschließlich die Schwere des gesamten klinischen Krankheitsbildes und damit regelmäßig in gutem Einklange die ganz besonders niedrigen Werte von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt zu verwerten. Haematologisch pflege ich, immer unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes, im allgemeinen jene Fälle von Chlorose als s c h w e r e zu bezeichnen, bei welchen der Gehalt an Erythrozyten unter 3 Mil-

lionen, zumeist auch unter 2½ Millionen gesunken ist, während der Haemoglobingehalt unter 30% oder doch nicht wesentlich höher steht. Eine untere Grenze für die Erythrozytenzahl und den Haemoglobingehalt läßt sich schwer bestimmen. Es liegen einzelne Beobachtungen über sehr niedrige Werte vor, gegen die kein berechtigter Einwand zu machen ist. Hayem führt sogar einen Fall mit nur 937.000 Erythrozyten an und einem Färbeindex von 0.85, also einem Haemoglobingehalte von 16%; Arneth berichtet über eine Kranke mit 1,400.000 Erythrozyten und 10% Haemoglobin, also einem Färbeindex von 0.36, und in dem schon oben angeführten Falle von Weinberger wurde eine Erythrozytenzahl von 1,600.000 mit 12% Haemoglobin und einem Färbeindex von ebenfalls 0.36 beobachtet. Der Erythrozytenwert von Hayem und die Haemoglobinwerte von Arneth und Weinberger sind jedenfalls die niedrigsten, welche in der Chloroseliteratur zu finden sind; ich muß aber auch betonen, daß sie gewiß große Ausnahmen darstellen. Die Spitalsbeobachtungen über Chlorose geben ja überhaupt ein viel zu schweres Bild von der Krankheit, weil eben fast nur mindestens mittelschwere Fälle in die Spitäler zur Aufnahme kommen. Trotz dieser Verhältnisse habe ich unter den etwa 50 Chlorosen, über die ich haematologische Aufzeichnungen besitze, nur einen einzigen Fall gesehen, dessen Erythrozytenzahl bei der Aufnahme wesentlich unter 2 Millionen stand (1,697.000), und keine einzige, bei welcher die Erythrozytenzahl unter 1½ Millionen und der Haemoglobingehalt sicher unter 20% gestanden wäre. Ich glaube daher, daß man gut tut, Fälle, welche unter diese Werte herabgehen, als ganz seltene Ausnahmen zu betrachten.

Noch möchte ich eines hervorheben. Ich habe bei allen schweren Chloranaemien den Eindruck bekommen, daß beim Sinken der Erythrozytenzahl unter einen gewissen Wert, der ungefähr zwischen 2 und 2½ Millionen liegt, der Färbeindex wieder etwas höher erscheint, als er vor Erreichung dieser niedrigen Erythrozytenwerte war, daß also mit anderen Worten der Haemoglobingehalt des Blutes bei Chloranaemien, selbst wenn die Erythrozytenzahl ungewöhnlich stark sinkt, nur ganz ausnahmsweise unter Werte zwischen 15 und 20% herabgeht. Die oben mitgeteilten Färbeindices

von 0.36 und die absoluten Haemoglobinwerte von 10 und 12% erscheinen mir mit Rücksicht auf diese Erfahrung geradezu unwahrscheinlich, wobei ich darauf hinweisen möchte, daß fast alle Haemoglobinometer im Bereiche der tiefsten Skalenteile unverläßliche Werte geben; um in solchen Fällen halbwegs verläßlich zu arbeiten, muß man mindestens die doppelte und selbst noch größere Blutmengen als unter gewöhnlichen Verhältnissen in Verwendung bringen und den erhaltenen Wert dann entsprechend dividieren.

VI. Blutbild der schweren Chlorose.

Das morphologische Blutbild der schweren und ganz schweren Chlorosefälle unterscheidet sich von dem geschilderten Bilde der mittelschweren nur graduell oder gar nicht. Der Färbeindex ist im allgemeinen (bis auf allerschwerste Fälle) eben so tief gesunken, steht zumeist zwischen 0.35 und 0.5; die Blässe der Erythrozyten im frischen und gefärbten Präparate ist also eine hochgradige, sie ist auch mehr gleichmäßig als in den leichteren Fällen und beherrscht sonach in ihrer Einförmigkeit das ganze Bild. Die Größenunterschiede sind zahlreicher, bewegen sich im allgemeinen aber innerhalb der gleichen Grenzen wie früher, nur finden sich öfter Mikrozyten und auch zahlreicher vergrößerte, gequollene Zellen. Die Poikilozytose ist bei gleichbleibendem morphologischem Charakter zumeist stark ausgesprochen und betrifft sehr viele Zellen; namentlich die langgestreckten schmalen und die sonstigen elliptischen Formen sind häufig, jetzt finden sich aber auch öfters ganz unregelmäßig gestaltete Bilder — bei deren Entstehung allerdings die Mitwirkung von rasch eintretender Schrumpfung beim Antrocknen der Zellen, mag dies auch noch so beschleunigt werden und mögen die Präparate auch gar nicht zu dick sein, nicht immer vollkommen auszuschließen ist. Bezüglich Polychromasie und basophiler Granulierung gilt das bereits für die mittelschweren Fälle Gesagte. Erstere betrifft noch immer hauptsächlich die gequollenen Elemente, öfters aber auch als sonst ist sie als sichere Jugend-Polychromasie charakterisiert. Basophile Granulierung in auffällig großer Zahl habe ich auch bei schweren Formen nicht gesehen.

1) Erythrozyten.

Kernhaltige Erythrozyten sind in schweren Fällen geradezu ausnahmslos, aber immer nur in verhältnismäßig geringer Zahl zu finden, und immer sind es Normoblasten,

zumeist solche mit mehr oder minder piknotischem Kern. Einzig Arneth spricht von dem Vorkommen auch vereinzelter Megaloblasten, wobei er aber offenbar in der morphologischen Kennzeichnung dieser Zellen viel weniger streng ist als ich: nach meiner strengen Auffassung würde es sich gewiß nur um Normoblasten mit gequollenem Protoplasma oder höchstens um einzelne «Zwischenformen» gehandelt haben. Ich selbst habe niemals etwas anderes als ganz unverdächtige Normoblasten beobachten können. Über schubweises Auftreten zahlreicher Normoblasten in Form einer «Blutkrise» berichtet Neudörfer*), während v. Noorden niemals etwas Derartiges gesehen hat: ich auch nicht.

2) Blutplättchen und Fibrin.

Für Blutplättchen und Fibrin gilt das früher Gesagte, nur ist die Plättchenvermehrung zumeist eine sehr hochgradige.

3) Leukozytenverhältnisse bei mittelschweren und schweren Formen.

Einer sorgfältigeren Erörterung sind hinwieder die Leukozyten bei den schweren Formen von Bleichsucht bedürftig, nicht nur weil ihr Verhalten häufig einigermaßen von dem für die leichten Fälle beschriebenen verschieden ist, sondern weil es eine beträchtliche Bedeutung hat für die Beurteilung des voraussichtlichen Krankheitsverlaufes.

a) Der «Erschöpfungsbefund» und seine Bedeutung.

Es finden sich diesbezüglich schon einige Angaben in der Literatur. Währenddem die Gesamtleukozytenzahl geradezu durchwegs als normal angegeben wird, finden wir mehrmals die Feststellung, daß bei schweren Fällen der Verhältniswert der Lymphozyten abnorm hoch sei. So fand Gräber**) unter 16 diesbezüglich beobachteten Fällen einmal einen erhöhten Lymphozytenwert und Rieder fand unter 12 als Chlorose bezeichneten Beobachtungen in 5 Fällen Werte von 39—53.2% einkernigen Leukozyten, wobei man also wird annehmen dürfen, daß die Lymphozyten 30% der Gesamtzahl und mehr dürften ausgemacht haben. Dabei aber sind die Gesamtleukozytenwerte nur in 2 Fällen (mit 5800 und 6100) angegeben. Rieder hebt hervor, daß es sich bei den Chlorosefällen mit erhöhtem Werte der Einkernigen stets um hartnäckige, bösartige Formen gehandelt habe, und meint es sei bei ihnen der Verdacht auf perniziöse Anaemie gerechtfertigt. Dieses Thema spinnen dann Strauß und

*) Wiener med. Presse, 1894.
**) Inaug.-Dissert., München 1888.

Rohnstein*), obwohl sie unter ihren 8 Beobachtungen nur einen einzigen Fall aufweisen, in dem 26.9% Lymphozyten bei einer Gesamtleukozytenzahl von 10.400 festgestellt wurden, mit einer verblüffenden Kühnheit aus, indem sie einer Chlorosis simplex mit niedrigen oder normalen Lymphozytenwerten eine Chlorosis gravis mit abnorm hohen Lymphozytenwerten entgegenstellen und in diesen letzteren Fällen «etwas Besonderes sehen, und zwar etwas, was der perniziösen Anaemie mindestens ebenso nahe steht wie der Chlorosis simplex». Möglicherweise handle es sich um die Koëxistenz zweier Prozesse, und auf jeden Fall verlangen die Autoren zum mindesten in Bezug auf das Blutbild eine prinzipielle Trennung der «Chlorosis simplex» und «Chlorosis gravis». In ähnlichem Sinne hatten Monti und Berggrün**) eine «Chlorosis lymphatica» konstruiert, welche durch eine prozentische Vermehrung der Lymphozyten gekennzeichnet sei. Auch v. Decastello und Hofbauer***) haben 3 Fälle von Chlorose beobachtet, in welchen bei bestehender Leukozytenverminderung 35.8—40.9% Lymphozyten gezählt wurden. Sie gehen auf die Lymphozytenwerte weiter nicht ein, sondern sprechen nur ganz allgemein die Überzeugung aus, daß in der Leukopenie bei anaemischen Zuständen überhaupt nicht ein «signum pessimi ominis» gesehen werden könne. Bezüglich der mit Leukozytenverminderung einhergehenden Chlorosen stellen sie die Neigung zu Rezidiven fest. Naegeli führt den Befund von Leukopenie mit relativ, nicht absolut erhöhten Lymphozytenzahlen als Ausnahme bei schweren Chlorosen an, ohne ihm anscheinend eine weitere Bedeutung beizumessen.

Ich habe den Leukozytenverhältnissen bei Chlorose schon bei meinen ersten Beobachtungen vom Jahre 1899 an besondere Aufmerksamkeit geschenkt und habe sogar anfangs hauptsächlich auf diese geachtet, so daß ich in meinen eigenen Aufzeichnungen bezüglich mehrerer Fälle zwar Leukozytenbefunde, aber weder Erythrozytenzählungen noch Haemoglobinwerte vorfand, weil ich die letzteren Bestimmungen den Herren der Klinik überließ. Ich habe mich selbstverständlich auch nicht auf eine einzelne Untersuchung

*) Blutzusammensetzung bei verschiedenen Anaemien, Berlin, 1901, Hirschwald.
**) Die chronische Anaemie im Kindesalter, Leipzig, 1892.
***) Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 34, 1900.

beschränkt, sondern wiederholte Untersuchungen desselben Krankheitsfalles vorgenommen, weil nur so ein Einblick in die Bedeutung der Leukozytenverhältnisse gewonnen werden kann. Und da kann ich Sie denn nur versichern, daß die Behauptungen von Strauß und Rohnstein ganz ohne jede tatsächliche Unterlage, einfach unrichtig sind. Zu solchen Schlüssen kann man nur kommen, wenn man an ganz flüchtige Beobachtungen weitgehende und anscheinend tiefsinnige Erörterungen am Schreibtische anschließt. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse folgendermaßen:

Bei mittelschweren und schweren Chlorosen finden wir sehr häufig niedrige Gesamtleukozytenzahlen, und zwar entweder nur zu Beginn der Beobachtung oder auch durch längere Zeit hindurch. Notwendig ist das aber nicht; selbst die schwersten Fälle können vom Beginn der Beobachtung an normale Leukozytenwerte aufweisen, wie Ihnen eine später wiederzugebende Beobachtung zeigen wird. Die niedrigste Zahl, welche ich aus eigenen Untersuchungen kenne, betrug 3900, und diesen Wert habe ich nur zwei- oder dreimal als den einzigen unter 4000 gefunden. Werte zwischen 4000 und 5000 habe ich wiederholt erhoben, noch öfter solche zwischen 5000 und 6000. Zumeist kennzeichnen die niedrigsten Werte den schwersten Zustand, aber nicht immer: ich habe auch eine vorher normale Leukozytenzahl bei fortschreitender Besserung gelegentlich bis unter 5000 sinken sehen. Was die Lymphozytenwerte dabei betrifft, so sind sie entweder innerhalb der schablonenmäßig gewöhnlich als normal bezeichneten Prozentzahlen gelegen oder auch höher: sehr oft finden sich Werte zwischen 30 und 35%, schon selten solche zwischen 35 und 40% und nur ganz ausnahmsweise noch etwas höhere: einmal zählte ich während voller Rückbildung der Krankheit bei 6000 Leukozyten 41.37% Lymphozyten, das ist also absolut 2500 im mm³, und bei einem anderen Falle, der ein leichtgradiges Rezidiv darstellte, bei 9000 Leukozyten (am Vormittage) sogar 47.40% = 4250 Lymphozyten im mm³. — Werte von 25% bis über 30% finden sich übrigens gar nicht selten bei vollkommen normaler Leukozytenzahl und bei durchaus gutartigem Verlaufe, selbst in leichteren Fällen.

Wenn Sie sich an das erinnern, was ich Ihnen über die physiologischen Leukozytenschwankungen gesagt habe,

werden Sie die Aufregung von Strauß und Rohnstein überhaupt unbegreiflich finden: denn auch normale Menschen in der Vollkraft ihrer Gesundheit haben gar nicht selten frühmorgens niedrige Leukozytenzahlen, sagen wir 5000, und ich kann es Ihnen jeden Tag beweisen, daß diese gesunden Menschen dann auch oft genug Werte von 30% Lymphozyten und sogar noch mehr besitzen. Auf der anderen Seite habe ich Ihnen früher über sogenannte Erschöpfungsbefunde bei chronischen Blutungsanaemien berichtet, welche durch nichts anderes, als durch niedrige Leukozytenzahlen und relativ hohen Lymphozytenwert bei normaler absoluter Zahl dieser Elemente gekennzeichnet sind; die dort berichteten Veränderungen sind aber eher höhergradig und hartnäckiger als die bei den schwersten Fällen von Chlorose beobachteten. Bei Gesunden und Kranken haben wir diese Befunde stets nur so gedeutet, daß eine gewisse Trägheit des leukoblastischen Markapparates, sei es nur als vorübergehender, sei es als längerdauernder Zustand besteht, daß infolgedessen die Granulozytenwerte niedrige sind und deshalb die absolut nicht verminderten Lymphozyten prozentisch mehr in den Vordergrund treten. Bei einer Erkrankung nun, bei der wir wie bei der Chlorose das Wesen der Blutveränderungen darin zu erblicken haben, daß die Funktion des erythroblastischen Apparates darniederliegt oder doch qualitativ geschädigt ist, werden wir von vorneherein geneigt sein, auch Veränderungen in der Funktion des leukoblastischen Apparates, des mit dem ersteren sowohl örtlich als genetisch innig verknüpften Schwestersystems zu erwarten, namentlich in den Fällen einer höhergradigen Störung. Ein gewisser Grad des Darniederliegens auch der leukopoetischen Funktion wird uns also bei der Chlorose von vorneherein wenigstens in schweren Fällen wahrscheinlich sein, und es kann unter solchen Umständen höchstens dessen Fehlen, nicht aber sein Vorhandensein überraschen.

So ist es denn auch. Bis zu einem gewissen Grade sind ja erythroblastischer und leukoblastischer Apparat beim erwachsenen Menschen unabhängig voneinander; mäßiggradige Störungen des einen brauchen also den anderen nicht mitzubetreffen und zu beeinträchtigen. Bei schweren Schädigungen finden wir aber als Regel ein Mitleiden auch des nicht direkt betroffenen Anteiles im Markgewebe.

Bei den schweren Chlorosen haben wir also als Regel wenigstens während der Höhe der Erkrankung eine mäßiggradige Funktionseinschränkung, einen Torpor des leukoblastischen Markapparates zu erwarten. Er fehlt aber mitunter auch bei schwersten Fällen selbst auf der Höhe. Wird bei der Rückbildung der Chlorose die Tätigkeit des erythroblastischen Apparates eine lebhafte, sogar eine abnorm lebhafte, dann regt es sich gewöhnlich auch im leukoblastischen Apparate, ja manchmal läßt das Zurückgehen des leukopenischen Erschöpfungsbefundes die bald eintretende Besserung des Erythrozytenbildes mit großer Sicherheit voraussagen. Ist der schon früher gekennzeichnete Erschöpfungsbefund bei einer Chlorose vorhanden, so läßt er keinen anderen Schluß zu, als den, daß eben augenblicklich im Markgewebe eine beträchtliche Funktionshemmung besteht. Dementsprechend braucht es manchmal längere Zeit und bedarf es einer besonders strengen Ruhekur und einer energischen sonstigen Behandlung, um die Besserung des Krankheitsbildes in Gang zu bringen, und als erstes Zeichen des beginnenden Wiedererwachens lebhafter Marktätigkeit kann man dann hie und da den Rückgang des leukozytären Erschöpfungsbefundes feststellen. Eine weitergehende, schwerere Bedeutung aber hat die Leukopenie mit relativer Vermehrung der Lymphozyten im Bilde der mittelschweren und schweren Chlorose nicht; ihretwegen von Beziehungen zur perniziösen Anaemie zu sprechen, ist nicht nur formell, sondern namentlich deshalb ein grober Fehler, weil die perniziöse Anaemie von der Chlorose nicht etwa nur durch morphologische Blutbefunde, sondern vor allem durch die vollkommen entgegengesetzte Pathogenese unüberbrückbar getrennt ist. Der gewöhnliche Leukozytenbefund bei der Perniziosa ist allerdings auch ein Erschöpfungsbefund, zumeist nur höheren Grades, aber die Ursache dieser Erschöpfung ist himmelweit verschieden von jener bei der Chlorose.

b) Sonstige Befunde.

Soviel über die Leukopenie mit relativer Lymphozytose im Verlaufe der schwereren Fälle von Chlorose. Ich habe nur noch einmal darauf hinzuweisen, daß die relative Lymphozytose bei diesen Befunden so gut wie niemals eine auch nur irgendwie nennenswerte absolute Vermehrung dieser Zellart im Blute bedeutet. Die absoluten Lymphozytenwerte

sind vielmehr entweder normal oder manchmal sogar ebenfalls niedrig. Erhöhte absolute Lymphozytenwerte kommen bei Chlorose ebenfalls vor, aber nur während der Rückbildung, wenn man etwa am Nachmittag während eines physiologischen Hochstandes der Gesamtleukozytenzahl untersucht; unter anderen Bedingungen gewiß nur ganz ausnahmsweise, und auch dann ohne tiefere Bedeutung.

Aber auch abgesehen von Gesamtzahl und Lymphozytenwert bieten die Leukozytenverhältnisse bei schweren Chlorosen noch einiges Interessante. Ich habe für die leichten Fälle oben eine gewisse «Granulozytenfreudigkeit», Reichlichkeit der Eosinophilen und die besondere Häufigkeit hoher Mastzellenwerte bis zu 2 und 2½% hervorgehoben. Bei den schweren Fällen vermissen wir diese Dinge zumeist. Zwar kann auch hier die Mastzellenzahl auffällig hoch stehen, so hoch selbst wie bei leichten Fällen; aber es gibt auch genug Fälle mit normalen und selbst niedrigen Mastzellenwerten. Die Eosinophilen aber sind bei bestehendem oder auch nur angedeutetem Erschöpfungsbefunde regelmäßig spärlich. Dagegen findet sich hie und da einmal ein neutrophiler Myelozyt oder eine unreife, gelapptkernige Neutrophile und noch häufiger beobachtet man Plasmazellen in immer nur geringer Anzahl. — Was die großen einkernigen Leukozyten betrifft, so läßt sich keinerlei nur halbwegs sichere Regel für ihr Verhalten aufstellen. Manchmal findet man niedrige prozentische und absolute Werte, manchmal aber bei Fällen, die vorher niedrige Werte geboten hatten, auf einmal wieder auffällig hohe prozentische Werte von 10 bis selbst 15%, dies zumeist, während die Granulozytenzahlen noch niedrig stehen.

Krankheitsverlauf. Rezidiven, habituelle und Spätformen. Prognose.

Damit wäre jetzt die Besprechung der Blutbefunde bei verschiedener Schwere des Krankheitsbildes erschöpft. Es erübrigt uns aber noch ein sehr wesentlicher Teil der haematologischen Besprechung: der Entwicklungs- und namentlich der Rückbildungsgang der Befunde.

Die Entwicklung habe ich ja schon einmal skizziert: Die verschiedenen Grade der Schwere sind zugleich als Entwicklungsstadien eines Falles zu betrachten, der bis zum schwersten Grade fortschreitet; nur macht eben nicht jede Chlorose den ganzen Weg, sondern sie bleibt einmal wegen der geringergradigen Schädigung, einmal wegen rechtzeitig einsetzender, zweckmäßiger Behandlung auch auf einer früheren Stufe stehen und bildet sich dann von ihr aus zurück. Diese Rückbildung aber muß noch etwas eingehender besprochen werden. Es werden sich jedoch hier klinisches und haematologisches Bild schwer voneinander trennen lassen und ich glaube am besten zu tun, wenn ich hier zugleich über den klinischen Verlauf der Chlorose und über die dabei eintretenden Veränderungen auch des Blutbildes im Zusammenhange berichte.

I) Vorkommen u. Häufigkeit von Rezidiven u. habituellen Krankheitszuständen.

Da ist nun als erste bemerkenswerte Tatsache der Umstand hervorzuheben, daß die meisten Fälle von Chlorose nicht mit einer einmaligen Attacke verschiedener Stärke als erledigt zu betrachten sind, sondern daß die Krankheit in den meisten Fällen, wenn sie überhaupt einen beträchtlichen Grad erreicht hat, im Verlaufe einiger Jahre mehrmalige Nachschübe oder Rezidiven aufweist. Bei diesen Mädchen handelt es sich zumeist also um einen mehrere Jahre andauernden Zustand chlorotischer Disposition, in welchem nun je nach dem Grade der uns noch unbekannten Krankheitsschädlichkeit und zum Teile auch je nach den äußeren Verhältnissen in verschiedenen Zwischenräumen und in wechselnder Stärke einzelne Attacken auftreten — um die sogenannte habituelle oder chronische Chlorose.

Es wäre verfehlt, den äußeren Verhältnissen diesbezüglich die maßgebende Rolle zuzuschreiben: diesem Schicksale sind auch Töchter der reichsten Häuser verfallen, wenn die Krankheitsdisposition nur eine genügend hartnäckige und starke ist. Daß aber Mädchen in schlechten sozialen Verhältnissen auch bei geringerer Disposition länger und schwerer zu leiden haben als vorzüglich Gestellte bei gleicher Anlage, das mag wohl unbezweifelt bleiben. Man sieht bei solchen Mädchen tatsächlich, daß sie sich relativ wohl befinden, solange sie unter günstigen Verhältnissen, zumal auf dem Lande und ohne wesentliche körperliche Arbeit

leben, daß sie aber sehr bald wieder erkranken, wenn sie in die Großstadt, in schweren Dienst, in schlechte Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse kommen; am klinischen Materiale ist dies eine alltägliche Beobachtung. Es ist auch gar nicht gesagt, daß diese hartnäckig immer wiederkehrenden Fälle etwa nur schwächliche, hypoplastische Mädchen betreffen. Ich habe gerade üppige, schwarzhaarige, in jeder Hinsicht körperlich und sexuell wohlentwickelte Mädchen unter dem gleichen Schicksale leiden und umgekehrt hypoplastische und dürftig entwickelte Mädchen bezüglich Bleichsucht viel günstiger abschneiden sehen. Ein fixes Verhältnis zwischen Bleichsucht und körperlicher oder auch nur sexueller Unterentwicklung besteht eben nicht, wenn auch beide Konstitutionsanomalien häufig genug in dem gleichen Individuum miteinander vereinigt vorkommen.

Sehr häufig scheint mir allerdings an der Wiederkehr des chlorotischen Krankheitsbildes der Umstand schuld zu tragen, daß die erste Attacke nicht bis zur vollständigen Ausheilung zweckentsprechend behandelt wurde. Das sehen wir nicht nur in den Spitälern, wo es uns einfach unmöglich ist, eine Chlorose bis zur vollen, auch haematologisch restlosen Genesung zurückzuhalten. Kein einziger Fall verläßt wirklich geheilt das Spital und die meisten haben auch später nicht genügend Zeit, sich solange zu schonen und zu pflegen, bis eine restlose Heilung erfolgt ist, sondern sie gehen wieder in Stellung und Arbeit, wenn sie nur eben arbeitsfähig geworden sind. Es ist dann kein Wunder, wenn nach ein paar Monaten oder einem Jahre wieder ein mehr oder minder schwer entwickeltes Bleichsuchtbild vorliegt, das sie zwingt, neuerlich die Arbeit zu unterbrechen, und wenn das Spiel so durch 3 oder 4 oder 5 Jahre fortgeht, bis eben der Organismus seine Disposition überwunden hat. Ich habe schon oben den erschreckend hohen Prozentsatz von Rezidiven angeführt, den v. N o o r d e n bei seinem Beobachtungsmateriale ausgerechnet hat; meine Beobachtungen geben ein gleich tristes Bild, doch kann ich keine Zahlen anführen, weil mir von einem Teile der Fälle, über deren Blutbefunde ich verfüge, die Krankheitsgeschichten nicht mehr zur Verfügung stehen. Immerhin können wir sagen, daß gewiß in der Hälfte der Chlorosefälle, leichte und schwere zusammengenommen, die Erkrankung nicht

mit einer einmaligen Attacke als abgeschlossen zu betrachten ist, sondern daß Nachschübe oder Rezidiven zu erwarten sind.

II. Spätrezidiv.

Meist kommen ja diese Rezidiven im Laufe weniger Jahre hintereinander. Aber man darf auch nicht frohlocken, wenn einmal ein früher bleichsüchtiges Mädchen 5 oder selbst 10 Jahre von der Krankheit freigeblieben ist. Auch dann kann noch ein Rezidiv eintreten, wenn das auch eine große Seltenheit ist. So erklärt sich wenigstens ein Teil der Fälle von sogenannter Spätchlorose.

Eine eigene Beobachtung aus der Privatpraxis möge Ihnen als Beispiel dienen:

Am 16-II-1909 kam ein 34-jähriges Fräulein, Berta B. zu mir, von einem Augenarzte empfohlen, welcher die Kranke seit 12 Jahren an den Folgen einer im 17. Lebensjahre aufgetretenen hereditärluetischen Keratitis parenchymatosa behandelte. Das Mädchen wurde mit 14—15 Jahren zum erstenmale menstruiert; sie war damals angeblich ihrem Alter entsprechend entwikkelt, die Menstruation war aber unregelmäßig. Mit 19 Jahren erkrankte sie an Bleichsucht, welche unter zweckmäßiger Behandlung und Schonung vollständig ausheilte. Sie hatte dann vom 20. Lebensjahre bis zum vergangenen Frühjahr (1908) nur mit ihren Augen zu tun, die wiederholt operiert werden mußten (Iridektomie und anderweitig). Abgesehen davon war sie vollkommen wohlauf und leistungsfähig, sie arbeitete ohne jede Beschwerde, war eine ausgezeichnete Fußgeherin und Bergsteigerin. Zu Anfang der Augenerkrankung und vor 3 Jahren machte sie Schmierkuren mit, ohne daß dadurch ihr gutes Allgemeinbefinden beeinträchtigt worden wäre. Im Frühjahr 1908 änderte sich ihr Zustand: Sie begann schlechter auszusehen, fühlte sich matt, bekam bei längerem und anstrengenderem Gehen Kurzatmigkeit und wurde blaß. Auf dem Lande erholte sie sich sehr gut, so daß sie sich im vorigen Herbste wieder gesund fühlte. Im Spätherbste aber begannen die Erscheinungen wieder in der früheren Weise: Müdigkeit, Kurzatmigkeit, schlechtes, blasses Aussehen, Herzklopfen, Kopfschmerzen. Die Menstrualblutung wurde in den letzten Monaten auffällig gering, wässerig, dauerte nur 3 Tage. Vor 3 Wochen erreichten die Beschwerden ihren Höhepunkt. Sie bekam vom Augenarzt Haematicum Glausch und es geht ihr jetzt schon etwas besser.

Befund: Gut mittelgroßes, kräftig gebautes Mädchen mit guter Allgemeinentwicklung, auch normaler Ausbildung der Geschlechtsorgane. Ernährungszustand gut, aber gegen früher etwas zurückgegangen. Keine Ödeme, kein Fieber. Keine klinischen Zeichen von Lues (Wassermann wurde allerdings nicht gemacht) außer den Resten der Keratitis. Auffällige, etwas fahle Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Skleren bläulichweiß. Keine Struma, keine Drüsenschwellungen. Lungen vollkommen frei. Herz bis 1 Querfinger auswärts der linken Mamillarlinie erweitert, das untere Sternum deutlich gedämpft. An allen Ostien ein blasendes systolisches Geräusch ohne Akzentuation der zweiten Töne. Beschleunigter Puls. Deutliches Nonnensausen in den Drosselvenen beiderseits. Milz nicht tastbar, der übrige Befund in den Bauchorganen und der Harn normal. Im Blute das typische Bild einer ziemlich

schweren Chloranaemie mit allen früher besprochenen morphologischen Charakteren. R. = 3,897.000, Hb. (Sahli corr.) = 50%, FJ. = 0.64; W. = 8120, davon sind: Pol. Neutr. = 72.1%, Eos. = 2.46%, Mz. = 0.72%, Plz. = 0.41%, Gr. E. = 11.49% und Ly. = 13.27%.

Da klinisch kein Anhaltspunkt vorlag, die Chloranaemie mit der hereditären Lues in Zusammenhang zu bringen, beschloß ich, zunächst eine gewöhnliche Chlorosebehandlung einzuleiten und verordnete Pillen mit 0.05 Ferr. oxalic., zuerst 3, dann 4 Stück täglich und außerdem Arsenhaematose täglich 1, später 2 Likörgläschen. Dabei größtmögliche Ruhe. — Bei Einhaltung dieser Vorschriften ging es der Patientin schon nach 2 Wochen wesentlich besser. Am 10-III. klagte sie nur noch über Herzklopfen bei jeder Bewegung, der Herzbefund war unverändert, das Aussehen aber viel besser und die Blutuntersuchung ergab: R. = 5,078.000, Hb. (Sahli corr.) = 67%, FJ. = 0.66. Bei Fortgebrauch der gleichen Behandlung sah die Patientin am 6-IV. bereits förmlich blühend aus, die Kurzatmigkeit war bedeutend geringer, der Herzbefund aber unverändert. Die Blutuntersuchung ergab: R. = 5,885.000, Hb. (Sahli corr.) = 96%, FJ. = 0.81. Noch etwas blasse Erythrozyten mit deutlichen Größenunterschieden und einzelnen Poikilozyten. — Jetzt wurden nur mehr 2 Eisenpillen täglich verordnet und mehr Bewegungsfreiheit gegeben. Einen weiteren Monat später, am 5-V. fand ich die Haut und die Schleimhäute blühend rot gefärbt, der Ernährungszustand war vortrefflich; noch geringe Kurzatmigkeit bei Bewegung; Herzbefund unverändert. Haemoglobingehalt: Sahli corr. = 108%.

Es war also kein Zweifel mehr, daß es sich um ein Spätrezidiv einer Chlorose gehandelt hatte, und die Patientin konnte als geheilt betrachtet werden. Wegen des Herzbefundes empfahl ich ihr allerdings, sich im Herbste noch einmal sehen zu lassen, da die Möglichkeit einer von früher her bestehenden leichten Mitralinsuffizienz nicht von der Hand zu weisen, aber eine solche Diagnose augenblicklich auch noch nicht sicher zu stellen war. Sie kam jedoch nicht mehr. Offenbar ging es ihr zu gut, um noch zum Arzt zu gehen. — Im Herbste 1911 sagte mir ihr Augenarzt, daß keinerlei anaemische Erscheinungen mehr aufgetreten seien und daß sich das Fräulein vollkommen gesund fühle.

Sie haben an diesem Falle zugleich ein Beispiel davon, wie eine relativ leichtgradige Chlorose auch unter anderen Verhältnissen abzulaufen pflegt, ein Beispiel einer durchaus prompten Reaktion auf die eingeleitete Behandlung. Rascher geht es auch bei leichten Chlorosen kaum jemals; 2—3 Monate muß man auch bei diesen immer mindestens rechnen bis zum Eintritte einer der Heilung nahekommenden Besserung sowohl des klinischen als des Blutbildes. Man kann auch in keinem Falle voraussagen, ob die Krankheit nach der ersten Attacke endgültig ausheilen wird oder nicht. Weder die Schwere oder Leichtgradigkeit des Blutbildes während der ersten Erkrankung berechtigt dazu, noch der dabei beobachtete Lymphozytenwert, noch auch

die allgemeine Körperentwicklung, wie ich das schon oben auseinandersetzte.

III. Rückbildungsdauer bei verschiedener Schwere.

Hier wird nun der Platz sein, in aller Kürze die Veränderungen des klinischen und des haematologischen Bildes im Verlaufe der Rückbildung allgemein zu besprechen, ehe ich Ihnen auch davon einzelne lehrreiche Beispiele aus meinen Beobachtungen wiedergebe.

Handelte es sich um eine leichte Chlorose, so tritt gewöhnlich unter zweckmäßiger Behandlung, von deren Art gleich später die Rede sein wird, sehr bald eine ganz auffällige Wendung zum Besseren ein. Der Kräftezustand hebt sich, ebenso der Appetit, die Patientinnen sind schwer in Ruhe zu halten; immerhin kehren sie anfangs bald wieder gerne ins Bett zurück, weil sie die ungünstige Einwirkung der Bewegung rasch erkennen lernen. Allmählich bessert sich die Farbe des Gesichtes und der Schleimhäute, der Ernährungszustand hebt sich und nach einigen Wochen gelingt es wirklich nicht mehr, die Kranken im Bette zu halten. Man kann dann auch ohneweiters schon leichtere Bewegung gestatten.

Bei schweren Fällen ist der klinische Verlauf etwas wechselvoller und vor allem langsamer. Zuerst liegen solche Patienten, namentlich wenn sie vorher mit ihrer Bleichsucht bis zur völligen Erschöpfung hatten arbeiten müssen, apathisch und schlafsüchtig da, sie vertragen keine Nahrung, klagen über Magenschmerzen, Übelkeiten und Erbrechen, über Ohrensausen und Kopfschmerz bei jeder Bewegung. Besonders Schwerkranke verschlafen förmlich den ganzen Tag. Das dauert einige Tage. Dabei hebt sich die Diurese rasch auf sehr beträchtliche Höhe, das gedunsene Aussehen verschwindet, die Magenbeschwerden lassen spontan nach und schon nach einer Woche ungestörtester Bettruhe ist gewöhnlich das Aussehen ein erfreulicheres. Die Kranken sind zwar noch blaß und kraftlos, aber sie sprechen und lachen schon wieder, sie zeigen Lust zum Essen und haben keine oder nur geringe Magenbeschwerden mehr; nur rühren dürfen sie sich noch kaum, da sie gleich wieder kurzen Atem, Ohrensausen und Kopfschmerz sowie Herzklopfen bekommen. Das anfänglich meist vorhandene Fieber weicht, die Ernährung geht flott vorwärts und nun entwickelt sich einmal rascher, einmal langsamer das Bild der fortschrei-

tenden Besserung wie in den leichten Fällen. — Sehr häufig kehrt als freudig begrüßtes Zeichen nach 1—2 Monaten die früher ausgebliebene Menstruation wieder, dann kommen die roten Wangen und der Drang nach Bewegung und Freiheit, dem man allerdings nur in dem bescheidensten Ausmaße entgegenkommen darf. Als Rückbildungsdauer eines solchen schweren Falles muß man 3, selbst 4 Monate rechnen, wenn es auch sehr schwere Fälle gibt, die schon in 2 Monaten geradezu unglaubliche Fortschritte gemacht haben.

IV. Blutbefunde während der Rückbildung.

Was nun das haematologische Bild beim Rückgange der Erkrankung betrifft, so ist der Entwicklungsgang in umgekehrter Richtung fast peinlich derselbe wie beim Entstehen. Das Blutbild der schweren Bleichsucht wird allmählich zu jenem eines mittelschweren und dann eines leichten Falles, und von diesem Bilde aus erfolgt regelmäßig nur sehr langsam die weitere Besserung zum normalen Befunde. Es ist also außerordentlich charakteristisch für die Bleichsucht wie für alle anderen Formen von Chloranaemie, daß die Erniedrigung des Färbeindex neben geringgradigen morphologischen Ungleichmäßigkeiten der am längsten andauernde Befund ist. Immer erreicht zuerst die Erythrozytenzahl die Norm, während der Haemoglobingehalt noch weit unter ihr steht, ja ich habe es mir aus meinen Beobachtungen als Regel abgeleitet, daß eine früher schwere Chlorose, sobald sie einen Haemoglobingehalt von 50—60% erreicht hat, gewiß bereits eine mindestens normale Erythrozytenzahl aufweist. Tatsächlich geht bei der Ausheilung der Erythrozytenwert beinahe immer beträchtlich über 5 Millionen empor; Werte von 5.5 oder 5.8, selbst 6 Millionen sind bei einem Haemoglobingehalte von 55—65% aber schon gar nichts Besonderes mehr: also ein Über-das-Ziel-Hinausschießen der Erythrozytenbildung, wie ein gleiches so oft in anderer Hinsicht bei der Ausgleichung anderer Verluste der Fall ist. Allerdings sind dabei die Erythrozyten zunächst immer noch minderwertig an Haemoglobingehalt und erst ganz allmählich, meist im Verlaufe von weiteren 1—2 Monaten wird unter Rückgang der erhöhten Erythrozytenzahl zur Norm auch der Haemoglobingehalt dieser entsprechend und der Färbeindex gewinnt seine normale Durchschnittshöhe. Diese letzte Phase der Rückbildung zu beobachten haben wir

im Spital nur selten die Gelegenheit, ich kann diese Lücke aber durch ambulatorische und private Beobachtungen zur Genüge ausfüllen. — Kernhaltige Erythrozyten werden auch in den ersten Phasen der Rückbildung schwerer und mittelschwerer Fälle regelmäßig noch angetroffen, aber nicht reichlicher als während des Höhestadiums, und meistenteils verschwinden sie sehr bald gänzlich aus dem Kreislaufe.

Bemerkenswert ist während dieses Rückbildungsprozesses das Verhalten der Leukozyten. Ist ursprünglich ein Erschöpfungsbefund vorhanden, so dauert es gewöhnlich eine oder selbst zwei Wochen, ehe sich im Blutbilde überhaupt etwas zu rühren beginnt. Dann aber geht es auch hier vorwärts, manchmal langsam und zögernd, manchmal aber geradezu explosiv. Im ersteren Falle pflegt sich auch das Leukozytenbild nur ganz allmählich zu bessern, im letzteren schlägt es hie und da als Verkündiger der kommenden raschen Besserung mit einemmale um. Auch in den zögernden Fällen kehrt schließlich doch der Leukozytenbefund zunächst zur Norm zurück, dann bildet sich in den meisten Fällen sogar eine auffällige Neigung zu hohen Werten heraus, die unter dem Einflusse derjenigen Faktoren, welche die täglichen physiologischen Leukozytenschwankungen bedingen, auch leicht die obere Grenze der Norm überschreiten können; die Granulozyten überwiegen weitaus, die Eosinophilen und meist auch die Mastzellen sind in hochnormalen oder etwas übernormalen Verhältniswerten vertreten.

*

V. Beispiele für den Krankheitsverlauf.

Nun sollen Ihnen einige Beispiele das Krankheitsbild, das Vorkommen und den Verlauf schwerer und leichterer Chlorosen in ihren individuellen Verschiedenheiten einigermaßen vor Augen führen.

I. Fall.

Rosa S., 23 Jahre alt, stand vom 7-XI-1908 bis 1-III-1909 auf meiner Spitalsabteilung in Behandlung und wird seither zeitweilig ambulatorisch beobachtet.

Vorgeschichte: Tuberkulose ist in der Familie unbekannt. Die Mutter der Kranken war im Entwicklungsalter durch 6 Jahre schwer bleichsüchtig, erholte sich aber dann nach ihrer Heirat und wurde sehr stark. Sie hat 13 Kinder geboren und selbst gestillt und ist trotzdem jetzt eine starke Frau. Fünf Geschwister der Patientin leben, davon sind 3 Brüder große,

starke Männer, eine jetzt 27 Jahre alte ledige Schwester war vor ca 3 Jahren nur durch wenige Wochen in geringem Grade bleichsüchtig, ist sonst gesund und stark; eine zweite, jetzt verheiratete Schwester, dermalen 34 Jahre alt, war als Mädchen durch lange Zeit schwer bleichsüchtig, ist aber seit ihrer Verheiratung ganz gesund und kräftig; ihre Tochter ist die nächste zu besprechende Kranke. (Fall II.)

Unsere Patientin selbst war als Kind und als junges Mädchen in der Entwicklung auffällig zurück, schwächlich und blaß. Sie machte keine Kinderkrankheiten, nur mit 8 Jahren eine Lungenentzündung durch, sonst war sie gesund. Die Menstruation trat mit 16 Jahren ein. Seit dieser Zeit entwickelte sich Pat. normal und kräftig, war rot gefärbt, bekam große Brüste und war überhaupt mit 18 Jahren ein starkes, üppiges Mädchen, obwohl sie inzwischen, im Alter von 17 Jahren, an Bleichsucht erkrankt war. Die menstruellen Blutungen waren immer vollkommen regelmäßig, relativ schwach und veränderten sich während der ganzen Krankheitsdauer bisher nicht, nur während der folgenden Spitalsbeobachtung blieb ein einzigesmal die Periode 6—7 Wochen aus. Seit dem 16. Jahre ist Patientin als Kontoristin in Stellung, öfters sehr angestrengt.

Seit ihrem 17. Jahre leidet nun die Patientin in wechselnder Stärke unter Erscheinungen von Bleichsucht; sie wurde damals auffällig blaß, außerordentlich müde, konnte sich kaum rühren, bekam Kopfschmerzen und Schwindel und mußte deswegen 6 Wochen zu Bette liegen und sich noch weitere 6 Wochen strenge schonen. Unter Eisenbehandlung besserte sich der Zustand den Winter über, um aber im nächsten Jahre in gesteigerter Heftigkeit aufzutreten, obwohl sie über eine gute Wohnung und gute Verpflegung verfügte. Im 18. und 19. Jahre traten bei den sommerlich stärkeren Bleichsuchtanfällen auch Magenbeschwerden auf, welche das erstemal gefehlt hatten; sie bekam nach der Nahrungsaufnahme Schmerzen, welche 3—4 Stunden dauerten, mit Sodbrennen verbunden waren, dann trat Heißhunger auf, während der Schmerz nachließ. Kein Erbrechen. Vom 19. Jahre an magerte die Patientin auch bedeutend ab. Sie stand immer in ärztlicher Behandlung; auf Eisen, Bettruhe und Schonung trat Besserung, aber keine völlige Erholung ein. Im Sommer 1906 verschwanden die Magenbeschwerden plötzlich, Pat. war auch viel weniger blaß und mußte dieses Jahr nicht zu Bett. Im Winter 1907 aber traten wieder alle Erscheinungen unter Magenbeschwerden sehr heftig ein; sie mußte jetzt wiederholt erbrechen, magerte wieder stark ab und wurde sehr blaß. Der Kassenarzt schickte sie wegen eines angeblichen Lungenspitzenkatarrhes nach Meran; sie hatte aber weder jemals Husten, noch Fieber, noch Nachtschweiße. Im Februar 1908 fuhr sie in elendem Zustande, immer wieder erbrechend hinab, erholte sich aber dort in ganz außerordentlich rascher Weise. Die Magenbeschwerden verloren sich in wenigen Tagen und unter Kefirbehandlung, aber anscheinend ohne Eisen, nahm sie in 8 Wochen um fast 10 kg zu und kam im April gutgefärbt zurück. Aber schon im Mai trat mit einemmale wieder Verschlechterung auf: Pat. verlor den Appetit, wurde müde und schwach und schon einen Monat später war sie wieder so elend wie im Winter vorher. Die Beschwerden steigerten sich unaufhaltsam weiter, es trat Oppressionsgefühl auf der Brust, Herzklopfen und Atemnot auf, dazu kamen Schwindel, Flimmern vor den Augen, Gähnen und schließlich in den letzten 14 Tagen vor der Spitalsaufnahme fast nach jeder Nahrungseinfuhr sofor-

tiges Erbrechen, sowie seit September beständig Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Wegen der unerträglichen Steigerung aller dieser Beschwerden kommt sie schließlich ins Spital, elender als je vorher. Zu bemerken ist noch, daß das Mädchen seit 1905 verlobt war und daß diese Verlobung im Herbste 1907 aufgehoben werden mußte. In die Zeit der hiedurch erzeugten seelischen Depression fiel die schwere Verschlimmerung ihres Leidens im Winter 1907.

Befund: Patientin ist übermittelgroß, blond, schlank gebaut; Knochensystem grazil, Muskulatur wenig entwickelt, Fettpolster spärlich. Spuren von Skoliose. Die Haut zeigt keine Ödeme, ist außerordentlich blaß mit wachsartigem, ins grünliche hinüberspielendem Kolorit, die Finger- und Zehennägel sind livid. Alle sichtbaren Schleimhäute sind hochgradig blaß. Keine Hautblutungen. Allgemeine Körperentwicklung vollkommen normal; Mammae groß, parenchymreich, Behaarung des Genitales und der Achselhöhlen normal entwickelt. Temperatur nicht erhöht. Patientin erbricht beim Eintreffen auf der Abteilung zweimal, ist sehr erschöpft und liegt dann apathisch und schlafsüchtig im Bette, klagt über heftige Kopfschmerzen teils im Hinterkopfe, teils halbseitig. Die Austrittstellen der Trigeminusäste sind nicht schmerzhaft. Pupillen gleichweit und von prompter Reaktion, Augenhintergrund normal. Zunge etwas belegt; Rachengebilde nicht geschwellt, am Halse keine Drüsen, keine Struma. Negative Pulse in den Halsvenen, Nonnensausen deutlich, links stärker als rechts. Brustkorb weit, spurweise asymmetrisch, nicht flach. Atmung vorwiegend kostal, 24 in der Minute. In der linken Supraklavikulargrube zeigt die Spitze etwas verkürzten Schall und leicht abgeschwächtes, aber sonst normales Atmen; der Lungenschall sonst ist überall vollkommen normal, ebenso das Atmungsgeräusch; nirgends Nebengeräusche. Die unteren Lungengrenzen überall etwas hochstehend, verschieblich. — Herzspitze im vierten Interkostalraume, etwa einen Querfinger auswärts der Medioklavikularlinie; Dämpfung oben an der dritten Rippe, das untere Brustbein gedämpft. Über allen Ostien, am schwächsten an der Aorta, neben dem dumpfen ersten Tone ein weiches, langgezogenes systolisches Geräusch. Der zweite Ton rein, nirgends wesentlich verstärkt. Nach geringfügiger Bewegung Galopprhythmus. Puls beschleunigt, 108, regelmäßig, ziemlich groß, beinahe hüpfend. In der Femoralis deutliches Doppelgeräusch zu hören. — Abdomen etwas aufgetrieben, im Niveau des Thorax, nirgends druckschmerzhaft. Leber nicht vergrößert, Milz mit weichem Pole bei rechter Schräglage gerade tastbar. Beide Nieren tastbar. Harn mit reichlichem Uratsediment, hochgestellt, ohne pathologische Bestandteile. Im Blute zählte am Nachmittag des Aufnahmstages der Assistent:

R. = 2,140.000, Hb. = 31%, W. = 7200.

Doch ist von diesen Werten speziell die Haemoglobinbestimmung sicher nicht verläßlich, weil irrtümlicherweise eine zu starke Verdünnung für die Bestimmung nach Fleischl-Miescher gewählt worden war und die ganz dünnen Teile des Keiles zur Verwendung kamen.

Verlauf: Das Erbrechen hörte bei einfacher Bettruhe schon gleich nach der Aufnahme auf, ebenso sehr rasch die übrigen Magenbeschwerden, und nach einigen Tagen der Apathie und Schlafsucht wurde die Patientin etwas frischer, klagte aber noch bei jeder Bewegung über heftigen Kopfschmerz, Schwindel, Herzklopfen. Therapie: Arsenhaematose.

B l u t b e f u n d e : (Eigene Untersuchungen, stets vormittags).

I. 23-XI-1908 :

R. = 3,467.000, Hb. (Fl.-M.) = 30—31%, FJ. = 0.44 ; W. = 4200, davon sind : Pol. Neutr. = 57.66%, Eos. = 2.12%, Mz. = 2.65% ; Gr. E. = 5.82%, Ly. = 31.75% = 1330 im mm³. — Therapie unverändert weiter.

II. 17-XII-1908 :

R. = 3,674.000, Hb. (Fl.-M.) = 32%, FJ. = 0.44 ; W. = 5700, davon sind : Pol. Neutr. = 66.28%, Eos. = 1.18%, Mz. = 0.39%, Plz. = 0.39%, Gr. E. = 9.41%, Ly. = 22.35% = 1270 im mm³. — Von jetzt ab täglich viermal eine Ferrisaccharidtablette durch ca 2 Wochen. Dann Pillen von Ferr. oxalic. mit Acid. arsenicosum.

III. 30-I-1909. Bedeutende Besserung des subjektiven Befindens ; die Farbe der Haut und der Schleimhäute zeigt lebhafteren, wärmeren Ton. Herzgeräusch, Nonnensausen noch unverändert vorhanden, Appetit und Stuhl gut.

R. = 4.542.000, Hb. (Fl.-M.) = 42—44 %, FJ. = 0.47 : W. = 6550, davon sind : Pol. Neutr. = 67.11%, Eos. = 0.67%, Mz. = 0.33%, Gr. E. = 7.12%, Ly. = 24.74% = 1620 im mm³.

IV. 27-II-1909. Interkurrente linksseitige Tonsillitis vor einigen Tagen. Die linksseitigen Submaxillardrüsen etwas geschwellt und schmerzhaft. Im übrigen vorgeschrittene Besserung, Schleimhäute und Haut gut gefärbt, nur bei Bewegung stärkeren Grades Herzklopfen. Seit Ende November Gewichtszunahme 5½ kg (Körpergewicht : 59.2 kg).

R. = 5,470.000, Hb. (Fl.-M.) = 55%, FJ. = 0.50 ; W. = 6000, davon sind : Pol. Neutr. = 43.71%, Eos. = 1.85%, Mz. = 1.48%, Plz. = 1.11%, Gr. E. = 10.37%, Ly. = 41.37% = 2500 im mm³.

Am 10-III-1909 wird die Patientin aus der Spitalsbehandlung entlassen. Die Haemoglobinbestimmung mit meinem nachgeeichten Sahliapparate ergibt 60%. Noch immer typisches chloranaemisches Bild im Trockenpräparate ; bedeutende Größenunterschiede, namentlich vielfach Verkleinerung und Mikrozyten. Unter den Leukozyten überwiegend polymorphkernige Neutrophile, wenig Eosinophile und Mastzellen. Blutplättchen bisher immer stark vermehrt. —

A m b u l a t o r i s c h e B e o b a c h t u n g : Patientin schont sich daheim und hält sich sorgfältig an die gegebenen Vorschriften. Eisenoxalatpillen.

V. 26-III-1909. Patientin fühlt sich subjektiv wohl, sieht gut und frischgefärbt aus und hat nur beim Stiegensteigen Herzklopfen.

R. = 5,862.000, Hb. (Fl.-M.) = 61—62%, FJ. = 0.53. W. nicht gezählt.

VI. 28-IV-1909 :

R. = 5,766.000, Hb. (Fl.-M.) = 57%, FJ. = 0.50. — Trockenpräparat: Leukozyten in niedriger Normalzahl, wieder mehr Lymphozyten, einige Plasmazellen, aber auch wieder zahlreiche Eosinophile. Erythrozytenbefund unverändert, nur vielleicht weniger auffällige Größenunterschiede ; Poikilozyten sehr spärlich.

VII. 7-VI-1909. Patientin war seit der letzten Untersuchung auf dem Lande, sieht sehr gut aus, ist nicht fett, aber gut gefärbt. Hat keine Herzbeschwerden mehr, trotzdem aber die Herzspitze noch etwas außerhalb der Mamillarlinie, an der Spitze und an allen anderen Ostien ein deutliches systolisches Geräusch. Das untere Sternum ist nicht mehr gedämpft, der zweite Pulmonalton ist nicht akzentuiert. Im Blute finden sich jetzt neben den

auffällig blassen schon in großer Zahl haemoglobinreichere Elemente. Noch immer abnorme Größenunterschiede, Mikrozyten, aber nur vereinzelte Poikilozyten.

R. 5,500.000, Hb. (Fl.-M.) = 72%, FJ. = 0.65. Leukozytenzahl niedrig, Verhältniswerte anscheinend nicht wesentlich verschoben.

VIII. 10-VIII-1909. (Assistent.)

R. = 5,408.000, Hb. (Fl.-M.) = 78%, FJ. = 0.72; W. = 5400.

IX. 14-II-1910. Patientin ist entschieden wesentlich magerer. Sie ist in Stellung, nervös, sieht aber trotzdem gut gefärbt aus. R. = 5,166.000; Hb. (Fl.-M.) = 84%, FJ. = 0.81; Leukozytenzahl sicher normal hoch; überwiegend Granulozyten, nichts Pathologisches. Die Erythrozyten sind durchwegs schon haemoglobinreicher als früher, zeigen aber noch immer deutliche Färbungsunterschiede. Ihre Größe ist bei der überwiegendsten Mehrzahl normal, aber es gibt noch immer in jedem Gesichtsfelde mehrere etwas kleinere und hie und da einen Mikrozyten oder auch einen Poikilozyten; vergrößerte, gequollene Zellen sind nicht mehr zu finden, die Blutplättchenvermehrung ist viel geringer als früher.

X. 12-III-1911. Patientin stellt sich über meinen Wunsch wieder vor. Sie hat gegenüber der Zeit des Austrittes aus dem Spitale 5 kg verloren, sieht zumeist blaß aus, ist sehr nervös, hat aber gut gefärbte Schleimhäute und subjektiv nur Kopfschmerzen, kein Herzklopfen, keine Kurzatmigkeit. Die letzten 2 Monate ist die menstruelle Blutung auffallend stärker als früher. Patientin hat bis vor 3 Monaten periodisch noch immer die von mir verordneten Eisenoxalatpillen genommen, in Serien von je 100 Stück. Jetzt ist sie ohne Medikament. Klinische Untersuchung: Ganz leises Nonnensausen; Lunge vollkommen frei, Herz nicht im mindesten mehr vergrößert, Spitze an normaler Stelle; hier und präkordial noch ein ganz kurzes, weiches systolisches Geräusch, der zweite Ton rein, nirgends verstärkt. Abdomen flach, beide Nieren und der Magen deutlich tiefstehend, die Milz nicht tastbar.

Blut: R. = 5,242,000, Hb. (Sahli corr.) = 92%, FJ. = 0.88; W. 5600, davon sind.: Pol. Neutr. = 63.74%, Eos. = 1.19%, Mz. = 0.40%, Plz. = 0.40%, Gr. E. = 8.37%, Ly. = 25.90% = 1450 im mm^3. Im Trokkenpräparate sind die Erythrozyten geradezu als normal zu bezeichnen, nur bei genauer Durchmusterung findet sich noch öfters ein kleinerer oder ein ganz kleiner oder ein länglich gestalteter oder etwas blasser Erythrozyt; keine gequollenen, keine polychromatischen Erythrozyten und keine sonstigen pathologischen Zellformen. —

Sie haben hier voraussichtlich die letzte und schwerste Attacke einer sich bereits über 8—9 Jahre mit immer wiederkehrenden Nachschüben und Rezidiven hinziehenden hartnäckigen Chlorose bei einem körperlich vollkommen gut entwickelten Mädchen, das aber aus einer chlorotischen Familie stammt, auf ihrem Höhepunkte und in allen Phasen der langwierigen Rückbildung vor sich. Ich habe diese Beobachtung absichtlich, weil sie auch klinisch einen Typus darstellt, ausführlicher wiedergegeben und hoffe, Sie wer-

den mir das, weil es lehrreich ist, nicht übel nehmen. Interessieren wird es Sie aber jetzt zu hören, daß ich auch die Tochter der in ihrer Entwicklungszeit stark bleichsüchtig gewesenen älteren Schwester dieser Patientin mit einer Chlorose in Beobachtung habe; und weil diese wieder einen anderen klinischen Typus des Krankheitsbildes darstellt, will ich auch von ihrer Krankheitsgeschichte noch eine kurze Skizze anschließen.

II. Fall.

Anna Kl. wurde von ihrer Tante, die wir soeben genauestens kennen gelernt haben, am 14-II-1910 wegen ihres schlechten Aussehens, wegen Blässe, Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und hie und da Erbrechen mit der schon selbst ganz richtig gestellten Diagnose, daß sie ebenfalls an Bleichsucht leide, zur Untersuchung mit ins Spital gebracht. Die flüchtige Blutuntersuchung ergab ein chlorotisches Bild mit einem Haemoglobingehalte von 40% und deshalb wurde die Kranke für einen der nächsten Tage zur Spitalsaufnahme bestellt. Diese erfolgte am 18-II-1910. Die genauere Vorgeschichte der Patientin ergab nur mehr, daß sie viele Kinderkrankheiten durchgemacht habe, schon mit 11 Jahren menstruiert wurde, daß aber die ziemlich starken Blutungen stets nur alle 7—8 Wochen auftreten. Die chlorotischen Beschwerden hatten im November 1909 begonnen und in den letzten Wochen vor der Aufnahme den höchsten Grad erreicht.

Befund: Es handelt sich um ein für sein Alter (14 J.) auffällig kleines, schmächtiges und mageres, hochgradig blasses Mädchen von noch durchaus kindlichem Aussehen. Brustkorb lang, etwas flach; Mammae kaum in ihrer Entwicklung angedeutet, die Achselhaare fehlen vollständig; dagegen ist das äußere Genitale vollkommen gut entwickelt und tadellos, sogar für ihr Alter reichlich behaart. Die Mutter gibt an, daß schon mit 10 Jahren diese Behaarung sich rasch entwickelte, während das Mädchen sonst vollkommen kindlich blieb. — Am Schädel nichts Abnormes, Tonsillen etwas vergrößert, am Halse entlang dem Kopfnicker einzelne linsengroße Drüschen, keine Struma. Nonnensausen. Zwerchfellhochstand mäßigen Grades. Lungenbefund völlig normal, Grenzen verschieblich. Herz deutlich nach links verbreitert, Spitze auswärts der Mamillarlinie, Basishochstand, das untere Brustbein gedämpft. Typischer und sehr ausgesprochener Galopprhythmus mit geräuschartigem verdoppeltem ersten Tone, gleich gut an der Spitze und namentlich präkordial zu hören. Puls 110. Abdomen etwas aufgetrieben, Milz nicht tastbar, keine Ödeme; Harn ohne pathologische Bestandteile.

I. Blutbefund vom 18-II-1910.

R. = 3.718.000, Hb. (Fl.-M.) = 41%, FJ. = 0.54; W. = 4600, davon sind: Pol. Neutr. = 50.24%, Eos. = 1.93%, Mz. = 0.48%, Gr.E. 14.98%, Ly. = 32.37% = 1490 im mm^3.

Die Patientin wird sofort zu strenger Bettruhe verhalten, bekommt zweimal täglich eine Pille von 0.03 Eisenoxalat mit je 0.01 Extr. nucis vom. und Hygiama. Allmählich bessert sich das anfänglich sehr lästige „harte“ Herzklopfen, der Galopprhythmus tritt nur mehr nach Bewegung auf, verschwindet aber erst nach 2 Wochen vollkommen. Dann geht die Besserung flott vor sich.

II. 24-III-1910, nachmittags (Assistent):

R. = 4,198.000, Hb. (Fl.-M.) = 53%, FJ. = 0.63; W. = 11.200, darunter Ly. = 17.62% und Mz. = 0.60%.

28-III. R. 4,388.000 (Kontrollzählung).

III. 23-IV-1910. (Assistent): R. = 5,204.000, Hb. (Fl.-M.) = 72%, FJ. = 0.69; W. = 8600, darunter Ly. = 23.57% und Gr. E = 8.81%. — Das morphologische Blutbild gleicht jenem der vorigen Patientin vom 14-II.-1910, nur sind wesentlich mehr Mikro- und Mikropoikilozyten vorhanden. Die Besserung ist also trotz der allgemeinen Hypoplasie des Individuums recht rasch vonstatten gegangen. Besonders auffällig ist hier die ungewöhnlich rasche Haemoglobinzunahme gegenüber den älteren, häufig rezidivierenden und überhaupt den schweren Fällen.

Die Patientin wird am 30-IV-1910 in gutem Zustande und mit einer Gewichtszunahme von 3 kg entlassen. Sie ging auf das Land, fühlte sich aber dort nicht wohl, bekam beim Gehen wieder Herzbeschwerden, magerte sichtlich ab, zumal sie auch wenig Appetit hatte. Dann bekam sie etwas trockenen Husten ohne Auswurf und ließ sich in ziemlich schlechtem Ernährungszustande, aber bei guter Färbung der Schleimhäute am 6-VII-1910 wieder aufnehmen. Sie hat ein deutliches systolisches Geräusch an der Herzspitze, die etwas auswärts der linken Mamillarlinie steht, der zweite Pulmonalton ist etwas akzentuiert, nach rechts ist das Herz nicht vergrößert. Das Blut wurde diesmal von mir nur flüchtig im Nativ- und Trockenpräparate angesehen. Es bestanden eine ganz belanglose Blässe der Erythrozyten und geringe Größenunterschiede, das Bild hatte sich also gegenüber der Entlassung sichtlich gebessert. Zählungen wurden Zeitmangels halber nicht gemacht. Auch klinisch stand jetzt nicht die Anaemie, sondern es standen nervöse Erscheinungen im Vordergrunde. Die Patientin wurde ohne Eisen, rein symptomatisch behandelt, nahm in 4 Wochen um 2½ kg an Gewicht zu und verließ am 3. VIII. bei gutem Wohlbefinden wieder das Spital.

Über meinen Wunsch stellte sie sich mit ihrer Tante am 12-III-1911 wieder vor. Sie ist jetzt ziemlich frisch rot gefärbt, noch immer klein und für ihr Alter (15 Jahre) dürftig entwickelt. Ernährungszustand relativ gut, kein Nonnensausen mehr zu hören. Die Mammae sind gewachsen, aber noch immer dürftig, in den Achselhöhlen ein ganz zarter, beginnender Flaum, die Behaarung des Mons Veneris aber geradezu üppig. Lungenbefund normal; Herzspitze knapp auswärts der Mamillarlinie, im 5. Interkostalraume; keine Vergrößerung der Herzdämpfung nach oben und rechts. An der Spitze und präkordial ein ganz leises systolisches Geräusch und deutlich verdoppelter zweiter Ton. Der zweite Pulmonalton nicht merklich verstärkt. Im Abdomen nichts Auffälliges.

Blutbefund: R. = 4,998.000, Hb. (Sahli corr.) = 88%, FJ. 0.88; W. = 5700, davon sind: Pol. Neutr. = 69.25%, Eos., Mz. und Plz. je 0.78%, Gr. E. = 6.62%, Ly. = 21.79% = 1300 im mm³.

Im Trockenpräparate finden sich hier noch etwas öfter als bei der vorigen Kranken längliche und etwas blasse und etwas verkleinerte Erythrozyten, sonst ist der Befund normal. Es scheint, daß es sich auch hier um eine wirkliche und wenigstens vorläufig ziemlich vollständige Heilung handelt. Eisen wurde seit dem Spitalsaustritte nicht mehr genommen.

Ich glaube, daß diese wenigen Krankheitsgeschichten hinreichen werden, um Ihnen als Beispiele für die verschiedenen Grade, die verschiedenen individuellen klinischen und haematologischen Eigenheiten und auch für die Schwankungen des Blutbildes während der Rückbildung der Chlorose zu dienen. Ich kann aber nicht umhin, Sie gleich anschließend noch mit drei Krankheitsskizzen zu behelligen, welche sich auf das noch einigermaßen zu würdigende Gebiet der Spätchlorose beziehen.

VI. Echte Spätchlorose

Wir haben schon im einleitenden theoretisch-pathogenetischen Teile unserer Erörterungen über die Bleichsucht von der Möglichkeit des Spätauftretens einer Chlorose gesprochen, haben erwähnt, daß sie in solchen Fällen gewiß nicht selten eigentlich ein Spätrezidiv einer in der Pubertät zuerst aufgetretenen und dann durch Jahre geheilt gebliebenen Chlorose darstellt, und haben auch von der Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit des Vorkommens chlorotischer Zustände um die Zeit der Menopause gesprochen. Alle diese Formen kennt bereits Hayem sehr genau und er verfügt über die stattliche Zahl von 22 Beobachtungen tardiver Chlorose, um die wir ihn nur beneiden können. Das ändert aber alles nichts an der auch von Hayem hervorgehobenen Tatsache, daß alle derartigen Beobachtungen als selten, geradezu als Ausnahmen zu betrachten sind, und daß eben deswegen die Diagnose immer nur auf Grund einer sorgfältigsten Berücksichtigung aller Möglichkeiten für eine sekundäre Chloranaemie, einer eingehenden Analyse aller klinischen und haematologischen Erscheinungen und der strengsten Kritik, und bei alledem zumeist definitiv erst unter Zuhilfenahme des diagnostischen Adjuvans der vollkommenen Ausheilung unter zweckmäßiger Behandlung förmlich auf dem Wege der Ausschließung gestellt werden darf.

a) beim Manne?

Bei Männern soll eine Spätchlorose überhaupt nicht vorkommen, wenigstens behauptet dies Hayem; ich selbst verfüge allerdings über eine Beobachtung, welche auch eine solche Möglichkeit zuzulassen scheint, habe aber leider die Krankheitsgeschichte nicht mehr zu meiner Verfügung, um meine Gedanken über diesen Fall mit ihrer Hilfe eingehender kritisch zu prüfen und Ihnen den Fall näher detailliert mitzuteilen. — Eine Skizze aber kann nicht

schaden. Ich habe des Falles übrigens schon früher einmal Erwähnung getan.

Es handelte sich um einen stark gewachsenen, gut entwickelten Mann im Alter von etwa 30 Jahren, der als Heizer in den Wiener städtischen Gaswerken tätig war und ohne eine bekannte Ursache unter ganz dem gleichen Symptomenkomplexe erkrankt war, wie wir ihn klinisch als Entwicklung der Chlorose kennen gelernt haben und später wieder bei der Perniziosa mit nur geringen Abweichungen werden kennen lernen. Über sexuelle Momente ist mir nichts erinnerlich. So gut, wie wenn es heute gewesen wäre, weiß ich mich aber zu erinnern, daß ich den Kranken eines nachmittags im Dezember 1900, als ich mit den Hörern der Klinik Neusser die klinische Nachmittagsvisite begann, als neuen Zuwachs auf Zimmer 95b vorfand und die Gelegenheit benützte, um mit den Herren einmal die Krankheitsgeschichte und den Befund einer schweren Anaemie in aller Form aufzunehmen. Die Vorgeschichte ergab uns absolut keinen Anhaltspunkt für ein primäres Organleiden, es war nur die Entwicklung eines schweren anaemischen Symptomenkomplexes ohne jedes hervorstechende Kennzeichen zu vermerken. Wir untersuchten den Kranken genau. Er war höchstgradig blaß mit einem wachsbleichen Kolorit der Haut, hatte leichte Dilatation des Herzens und anaemische Geräusche, normale Lungen und bis auf Meteorismus und eine kaum vergrößerte Milz einen negativen Befund im Abdomen; anscheinend bestand auch Druckschmerzhaftigkeit des Brustbeines. Es war kein Tumor zu finden, kein Anhaltspunkt für eine vorausgegangene Blutung. Als ich zum Schlusse kam, sagte ich, nach dem klinischen Befunde und der ganzen Krankheitsgeschichte sei es geradezu sicher, wenigstens im höchsten Grade wahrscheinlich, daß es sich um eine sogenannte primäre Anaemie, und da unter den vorliegenden Verhältnissen eine andere solche nicht in Betracht komme, daß es sich um eine Perniziosa handle. „Überzeugen wir uns davon gleich durch ein natives Blutpräparat" sagte ich, machte eines und siehe da: Der erste Blick ins Mikroskop warf alle theoretischen Überlegungen über den Haufen; es lag das unverkennbare Bild einer schweren Chloranaemie mit sehr niedrigem Färbeindex vor.

Wir bemühten uns nun auf der Klinik mit allen Hilfsmitteln, die Ätiologie dieser Anaemie zu klären. Es fand sich aber nichts. Weder Blut, noch Parasiteneier, noch Parasiten im Stuhle, nicht der mindeste Anhaltspunkt für ein Neoplasma oder sonst irgend eine latente Blutung. Das Blutbild war so, daß man bei jedem jungen Mädchen mit dem gleichen Bilde ohne einen Augenblick zu zögern eine schwere Chlorose diagnostiziert hätte. Am 13-XII-1900 nachmittags zählte ich:

R. = 2,340.000, Hb. (Fl.-M.) = 18%, FJ. = 0.39; W. 9400, davon sind: Ly. = 21.21% = 2000 im mm^3 und Mz. = 0.95%. Keine Eosinophilie.

Die Erythrozyten höchstgradig haemoglobinarm, zeigten die bei schwerer Chloranaemie üblichen Größen- und Formveränderungen, Polychromasie und spärliche Normoblasten (2 Stück auf 840 Leukozyten), herabgesetzte Rollenbildung. Blutplättchen stark vermehrt. Der Patient wurde mit Bettruhe und Eisen, wahrscheinlich in Verbindung mit Arsen behandelt und erholte sich wider unser Erwarten ganz rapid. Am 2-I-1901 zählte ich bereits:

R. = 4,063.000, Hb. = 38—39%, FJ. = 0.47; W. = 10600 (früh, nüchtern) mit Ly. = 16.86% = 1800 im mm^3 und Mz. = 0.84%. — Erythroblasten wurden nicht mehr gefunden.

Weitere Notizen über die Blutbefunde besitze ich nicht, doch weiß ich noch, daß der Patient nach gar nicht zu langer Zeit dick und rosig in vollkommener Gesundheit die Klinik verließ. Wir suchten damals nach irgendwelchen unfaßbaren Schädlichkeiten in seinem Berufe (CO - Einatmung, da er Heizer war), heute aber, wo ich die Wirkungslosigkeit solcher auf die Qualität des Blutes besser kenne als damals, bleibt mir beinahe keine andere Erklärung als die, daß es sich um eine spät auftretende Form einer virilen Chlorose gehandelt habe. Einen ganz ähnlichen Fall teilt übrigens, wie ich zufällig sehe, Reicher*) aus der Kraus'schen Klinik bei Gelegenheit seiner Versuche über Cholesterinbehandlung bei haemolytischen Anaemien mit (Beobachtung 2 der Arbeit). Es handelte sich um einen 33½ Jahre alten Förster, der neben einer chronischen Wirbelsäulenarthritis eine schwere Chloranaemie hatte, für die sich trotz aller Untersuchungen keine Ätiologie ergab. Dem Verlaufe nach kann ich den Fall nicht anders deuten, denn als eine virile Spätchlorose. Leider fehlen auch hier Mitteilungen über die sexuelle Sphäre.

b) beim Weibe.

Sicherer in der Auffassung und auch wesentlich interessanter in Bezug auf das Blut als dieser erste ist meines Erachtens der folgende Fall, welchen ich jetzt nach günstigem Verlaufe als eine Spätchlorose bei einer 31 jährigen Dame auffasse, bei welcher eine Pubertätschlorose nicht vorausgegangen war. Wir haben schon früher angedeutet, daß das Verhältnis zwischen Herabsinken des Haemoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl nicht bei allen Fällen von Pubertätschlorose das gleiche ist, daß es Fälle gibt, wo die Erniedrigung des Färbeindex eine mäßige, das Absinken der Erythrozytenzahl aber und die morphologischen Veränderungen der Erythrozyten ganz beträchtliche sind. Solche Fälle können, namentlich wenn sie im ganzen leicht sind, immerhin schon während der Pubertätszeit bei einem Mädchen diagnostisch einige Schwierigkeiten machen, noch schwerer aber wird ihnen bei älteren Frauen beizukommen sein. Und gerade einen solchen Typus stellt der jetzt mitzuteilende Fall dar.

Frau W. war 31 Jahre alt, als sie am 15-I-1907 zum erstenmale meinen Rat suchte. Sie hatte als Kind wiederholt Anginen durchgemacht und

*) Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 41—42.

mit 15 Jahren Scharlach. Damals hatte man ihr die Fleischkost entzogen und hatte, obwohl keine Nephritis auftrat, mehrere Monate hindurch darauf vergessen, sie ihr wieder zu erlauben. Seither ist sie strenge Vegetarierin. Sie lebt hauptsächlich von Reis und mehreren Schüsseln Salat täglich, einigen Stückchen Mehlspeise, etwas anderem Gemüse und 2 Tassen leeren Tees, nimmt nur sehr wenig Brotrinde, sehr wenig Butter, hie und da einmal ein anderes Fett, keine Milch, kein Wasser, niemals Fleisch. Dabei fühlte sie sich außerordentlich wohl, war zwar stets mager, sah aber frisch, geradezu rot aus, machte große Bergpartien ohne jede Ermüdung, turnte, nur vermochte sie schon seit Kindheit nicht gut zu laufen und Stiegen zu steigen. Sie wurde noch vor erreichtem 14. Lebensjahre zum erstenmale menstruiert, die Menses waren durch Jahre regelmäßig, achttägig, reichlich. Seit ihrer Entwicklungszeit leidet sie öfters an typischen halbseitigen Kopfschmerzen und ist psychisch etwas sensibel, zeitweilig zu Depression geneigt. Sie war nie bleichsüchtig. Sie heiratete im 20. Lebensjahre, ist kinderlos. Sexuell war sie niemals besonders aktiv, aber auch nicht unempfänglich. Die Menstruation hat wenigstens seit ihrer Verheiratung, vielleicht auch schon früher einen fünfwochigen Typus und bleibt im Sommer öfters 2—3 Monate aus, während welcher Zeit sich aber die Dame außerordentlich wohl fühlt. Sie lebt den Sommer über seit Jahren in einem Gebirgsorte, macht dort sehr viel anstrengende Bewegung, nimmt aber gerade dabei trotz unveränderter Kost immer zu und sieht gut aus, während sie im Winter bei relativer Ruhe in Wien oder an der Adria wieder abnimmt. Ihr Durchschnittsgewicht betrug um die Zeit ihrer Verheiratung etwa 60 kg, jetzt seit Jahren nur mehr 54—55 kg. Vor 2 Jahren wurde einmal eine Haemoglobinbestimmung ihres Blutes gemacht und diese ergab über 100% nach Gowers. Im Herbste 1906 hatte unsere Kranke durch einen Trauerfall in der Familie stärkere Aufregungen mitzumachen und seit dieser Zeit hat sich ihr Befinden geändert: Sie wurde weniger lebhaft, ermüdete leichter, merkte etwas Kurzatmigkeit bei Bewegung, Verschlechterung der Gesichtsfarbe, und besonders in den letzten Wochen haben sich diese Beschwerden rasch gesteigert: Sie kann jetzt nicht steigen, nicht gehen, ja sich kaum bükken, ohne kurzatmig zu werden.

Die Untersuchung am 15-I-1907 ergab: Kräftiger Körperbau, überall auffällig kräftig entwickelte Muskulatur, aber nirgends eine Spur von Fett, so daß die Glieder etwas unweiblich aussehen. Ansonst aber rein weiblicher Körperbau, breites Becken, vollkommen normale Entwicklung der äußeren und auch der inneren Geschlechtsorgane (sie wurde ihrer Kinderlosigkeit wegen frauenärztlich untersucht), normale Behaarung der Genitalien von weiblichem Typus und der Achselhöhlen, gut entwickelte Brüste. Auffällig brünettes Hautkolorit verbunden mit fahler Blässe der Haut und Blässe der Schleimhäute. An Schädel und Hals nichts Auffälliges, keine Struma. Lungenbefund vollkommen normal. Die Herzspitze steht unmittelbar auswärts der linken Mamillarlinie im 5. Interkostalraume, nach oben und rechts ist keine Vergrößerung der Herzdämpfung nachweisbar. An der Spitze und präkordial am deutlichsten ein blasendes systolisches Geräusch, der zweite Pulmonalton ist nicht verstärkt, im Gegenteile leiser als der zweite Aortenton. Im Abdomen völlig negativer Befund; keine Ptose. Harn hell, frei von Eiweiß und Zucker. Indikan nicht vermehrt, kein Urobilin. Im geformten Stuhle, der beinahe ockerfarben aussieht, finden sich weder Blut noch Parasiteneier, noch Parasiten,

noch sonst etwas Verdächtiges; nach einem erzwungenen Versuche mit ungewohnter Fleischnahrung sind im Stuhle ziemlich zahlreiche halb- und gar nicht verdaute Muskelfasern vorhanden. Nach etwa 2 Monaten ging einmal ein Spulwurm ab, später niemals wieder. Kein Einfluß auf Befinden und Befund.

Im Blute fand ich bei der ersten Untersuchung (15-I-1907):

R. = 3,214.000, Hb. (Sahli corr.) = 51%, FJ. = 0.79; W. = 6300, davon sind: Pol. Neutr. = 50.27%, Eos. = 5.31%, Mz. = 0.53%, Plz. = 0.53%, Gr. E. = 8.32% und Ly. = 35.04% = 2200 im mm^3.

M o r p h o l o g i s c h: Im allgemeinen geringe Größenunterschiede mit Neigung zu leichter Verkleinerung, einzelne polychromatische gequollene Erythrozyten, mehrfach längliche und elliptische Formen, aber nur spärlich kleine Poikilozyten, keine punktierten Erythrozyten, keine Erythroblasten. Färbung im allgemeinen geringfügig herabgesetzt, nicht ganz gleichmäßig. Blutplättchen nur schwach vermehrt. An den Leukozyten morphologisch nichts Auffälliges. Die Vermehrung der Eosinophilen wurde zunächst auf die neuropathische Konstitution zurückgeführt, könnte ja aber v i e l l e i c h t auch mit dem später abgegangenen Spulwurm in Zusammenhang zu bringen sein. Ich glaube heute beides nicht, denn der Befund war nur ein einzigesmal zu erheben.

Die Patientin wurde mit Mühe vermocht, ihre Nahrung etwas zweckmäßiger zu wählen, sie nahm wenigstens etwas mehr Milch und Butter, hielt möglichste Ruhe, auch nahm sie gegen ihren Willen etwas Eisen in Form von Tct. malat. ferri, gab es aber schon nach etwa einer Woche wegen eintretender Magenbeschwerden wieder auf. Trotz dieser mangelhaften Behandlung besserten sich hauptsächlich infolge der Ruhe ihre Beschwerden in kurzer Zeit. Am 6-II-1907 nachmittags zählte ich im Blute:

R. = 3,402.000; Hb. (Sahli corr.) = 54%; FJ. = 0.79; W. = 11.200, darunter Ly. = 15.08%, Gr. E. = 4.37%, einzelne Plasmazellen. Diesmal nur ganz wenig Eosinophile und stärkere Vermehrung der Plättchen. Morphologisch unveränderter Erythrozytenbefund, nur wurde ein Normoblast gesehen. — Ich überredete jetzt die Kranke, etwas Guberquelle zu nehmen. Sie ging nach Abbazia und von dort erhielt ich nach ungefähr einem Monate die Nachricht von dem Abgange eines Spulwurmes und einen geradezu unveränderte Zahlenwerte aufweisenden Blutbefund. Nach Abgang des Spulwurmes wurde auch die Guberquelle wieder ausgesetzt, andere Medikamente wurden nicht mehr genommen, die Diät war wieder geradezu ausschließlich vegetarisch, nur etwas mehr Ruhe gönnte sich die Kranke.

Am 11-V-1907 sah ich sie wieder. Sie hatte nicht ganz um ein Kilogramm zugenommen, sah aber bedeutend besser aus, kaum mehr anaemisch, nicht mehr gelblich. Am Herzen fand sich noch ein systolisches Geräusch, diesmal an der Basis besser hörbar als an der Spitze. Der übrige Befund wie früher negativ. Im Blute fand ich an diesem Tage:

R. = 4,322.000, Hb. (Sahli corr.) = 69%, FJ. = 0.80; W. = 6700, davon sind: Ly. = 23.51%, Gr. E. = 7.62%, Mz. = 0.66%.

Morphologisch das Blutbild wie früher. Nun ging die Patientin den Sommer über wieder in ihr Gebirgstal, erholte sich dort, ohne ein Medikament zu nehmen noch weiter, machte dann eine Reise nach Italien, die sie ebenfalls gut vertrug; aber sie kam davon wieder mager zurück.

Am 14-XI-1907 zählte ich:

R. = 4,736.000, Hb. (Sahli corr.) = 82%, FJ. = 0.86. Im Trockenpräparate sind bei besserer Durchschnittsfärbung schon viel geringere Größenunterschiede, aber noch immer ziemlich häufig längliche, schmale oder elliptisch-ovoide Erythrozyten zu sehen. Keine Polychromasie, keine Mikrozyten, keine gequollenen Erythrozyten, keine Erythroblasten. Plättchen etwas vermehrt. Leukozyten nicht vermehrt, überwiegend Neutrophile, spärlich Eosinophile, keine pathologischen Zellformen.

Nach gut verbrachtem Winter, während dessen sie anscheinend wieder einige Zeit Guberquelle genommen hatte, sah ich die Patientin wieder am 19-VI-1908. Sie hatte wieder um einige Kilogramm abgenommen, fühlte sich aber wohl. Am Herzen fortdauernd systolisches Geräusch an der Spitze, diese mamillar, keine sonstigen Veränderungen. Aussehen nicht mehr als anaemisch zu bezeichnen. Im Blute: R. = 4,739.000, Hb. (Sahli corr.) = 87%, FJ. = 0.92. Morphologisch weisen die Erythrozyten bei kaum merklicher Blässe noch einzelne Größenunterschiede auf und es kommen noch immer öfters längliche und elliptische Formen vor. — Seither habe ich die Dame nicht mehr ärztlich untersucht, weiß aber von ihrem Manne, daß sie sich in jeder Hinsicht vollkommen erholt hat, eine frische Farbe aufweist und sich gesund fühlt wie vorher; nur ist sie vielleicht etwas kurzatmiger beim Steigen. Hervorheben möchte ich noch, daß während der ganzen Krankheit eine direkte Abneigung gegen sexuellen Verkehr bestand, welche seither wieder geschwunden ist.

Auch diesen Fall traue ich mich erst jetzt nach erfolgter Heilung als eine auch haematologisch etwas ungewöhnliche, weil mit relativ hohem Färbeindex bei beträchtlicher Abnahme der Erythrozytenzahl verlaufende Spätchlorose aufzufassen. Anfänglich glaubte ich die bei ihren beträchtlichen Körperleistungen unzweckmäßige und ungenügende Nahrung als Auslösungsgrund der Anaemie anschuldigen zu sollen, mußte aber davon zurückkommen, weil diese Ernährung bei gleichen Leistungen einerseits schon 15 Jahre lang bestanden und keine Anaemie erzeugt hatte und weil andererseits die Anaemie trotz der im wesentlichen gleichbleibenden Ernährung doch ziemlich prompt zurückging, und zwar in der gleichen Weise wie eine Chlorose. Mit dem Blutbilde dieser Erkrankung stimmen auch insbesondere die feineren morphologischen Eigenheiten der Erythrozyten vollkommen überein; dazu kommt die besonders während dieser Zeit hochentwickelte sexuelle Apathie — kurzum ich glaube, daß heute an der Diagnose Spätchlorose nicht mehr gezweifelt werden kann.

H a y e m hebt für dieses Krankheitsbild die besondere Neigung zur Entwicklung der dyspeptischen Form hervor,

betont aber die relative Seltenheit von Rückfällen und Nachschüben. Während unserer Meinung nach die Entwicklung der dyspeptischen Erscheinungen hauptsächlich von dem Grade der Erkrankung und der Disposition des Nervensystems abhängt, wäre immerhin das Fehlen der bei der Pubertätschlorose so unangenehmen Neigung zu Rückfällen in den hier besprochenen Fällen eine prognostisch in die Wagschale fallende Beobachtung.

c) Verlauf der Spätchlorose.

Uneingeschränkt kann ich aber auch diese Angabe von Hayem nicht gelten lassen, denn ich verfüge auch diesbezüglich über eine widersprechende Beobachtung.

Eine jetzt 35 Jahre alte Dame, die angeblich seit der Kindheit immer blaß aussah und schon als junges Mädchen mit Eisen und Arsenpräparaten förmlich gestopft wurde, ohne einen Nutzen davon zu sehen, kam am 30.-IV-1910 zuerst in meine Beobachtung. Sie wurde zum erstenmale mit 13 Jahren menstruiert und hatte immer regelmäßige und sehr starke menstruelle Blutungen. Sie war während der Pubertätszeit und darnach trotz ihres blassen Aussehens niemals bleichsüchtig, sondern immer sehr leistungsfähig und machte viel strapaziöse Bewegung, trieb Sport und so weiter. Sie heiratete mit 19 Jahren, war sexuell stets wenig aktiv. Sie hat mit 20 Jahren normal entbunden, ohne nennenswerte Blutung. Später wurde neuerliche Schwängerung künstlich verhütet und die schon früher nervöse Dame fühlte sich seit jener Zeit nicht mehr so leistungsfähig, sie ermüdete leicht, war sehr reizbar, nervös, sensibel und sah immer sehr schlecht aus. Vor 5—6 Jahren stellten sich dann Erscheinungen ein, die bisher nie bestanden hatten: Außer gesteigerter Müdigkeit traten häufig Schwarzsehen und Ohnmachtsanwandlungen auf; jetzt wurde zum erstenmale ihr Blut untersucht und eine Abnahme des Haemoglobingehaltes auf Werte zwischen 40 und 50% (das waren die tiefsten Punkte) festgestellt. Genauere Analysen wurden nicht gemacht. Unter vielfacher Behandlung in Franzensbad, auf dem Semmering und daheim trat nur geringe und nur vorübergehende Besserung auf, der immer wieder neuerliche Verschlechterung folgte. Während eines solchen Nachschubes untersuchte ich zunächst am 30-IV-1910 nachmittags ihr Blut und fand bei dem morphologischen Befunde einer leichtgradigen chlorotischen Anaemie:

R. = 4.650.000, Hb. (Sahli corr.) = 68%, F.I. = 0.73; W. 8300, davon sind: Pol. Neutr. = 56.26%, Eos. = 2.67%, Mz. = 0.27%, Gr. E. 8.27% und Ly. = 32.53% = 2490 im mm^3.

Der von Hofrat von Neusser erhobene klinische Befund war nach Mitteilungen der Kranken vollkommen negativ. Die Kranke ging wieder auf den Semmering, bekam Arsentropfen, Freiluft-Liegekur, Abreibungen und elektrische Lichtbäder und später auf dem Lande Arsen-Ferratose. Sie erholte sich sehr, es ging ihr gut bis Jänner 1911.

Dann wieder Verschlimmerung; Schlaflosigkeit, Müdigkeit, schlechtes Aussehen. Neuerlicher Aufenthalt auf dem Semmering unter Verabreichung von Kakodylinjektionen bewirkte bedeutende Besserung, so daß Patientin sich Ende Februar 1911 recht wohl fühlte. Sehr bald aber infolge eines Todesfalles in der Familie wieder gedrückte Stimmung, Müdigkeit.

Befund: Aussehen schlecht, beträchtliche Magerkeit. Tadellose weibliche Entwicklung des ganzen Körpers, der Genitalien, der Mammae — aber wie seit Beginn der Erkrankung Widerwillen gegen jeden geschlechtlichen Verkehr bis zum Ekel. Kein Nonnensausen, kein akzidentelles Herzgeräusch, keine Herzvergrößerung; keine Enteroptose, keinerlei Störungen von seiten des Magendarmtraktes oder des Genitales. Stuhl- und Harnuntersuchung ohne jedes Ergebnis. Im Blute fand ich jetzt bei der zweiten Untersuchung am 13. März 1911:

R. = 4,678.000, Hb. (Sahli corr.) = 83%, FJ. = 0.89; W. = 10.500 (vor dem Mittagessen), darunter: Pol. Neutr. = 65.81%, Eos. = 1.43%, Mz. = 0.95%, Gr. E. = 5.71%, Ly. = 36.10% = 2730 im mm³.

Die Erythrozyten nur wenig blaß, aber verschieden haemoglobinhaltig; nur geringe Größen- und sehr seltene Formunterschiede (längliche Formen), sonst keine auffälligen Abweichungen von der Norm.

Ich konnte die Patientin, welche sich das Jahr vorher nicht hatte klinisch untersuchen lassen, erst jetzt über ihren Zustand aufklären und ihr Mut zusprechen. Sie versprach, sich besser zu nähren, Ruhe zu halten und das ihr verordnete Ferroplasma nach Vorschrift zu gebrauchen. Sie tat dies auch bis Juni, erholte sich rasch und fühlte sehr bald überhaupt keine Beschwerde mehr. Am 29-IX-1911 stellt sie sich wieder vor: vollkommen beschwerdefrei und leistungsfähig, aber immer noch mager. Im Blute fand ich jetzt:

R. = 4,412.000, Hb. (Sahli corr.) = 84%, FJ. = 0.95; W. = 5950, davon sind: Pol. Neutr. = 49.24%, Eos. = 1.87%, Mz. = 1.87%, Gr. E. = 10.08% und Ly. = 36.94% = 2200 im mm³.

Die Zahlenwerte sind also keineswegs günstiger als im Frühjahre, aber morphologisch sind nur mehr minimale Ungleichheiten im Erythrozytenbilde nachweisbar. — Gewiß ist die Patientin vor einem neuerlichen Nachschube der Krankheit nicht sicher und ich empfahl ihr deshalb auch, periodisch wieder Ferroplasma zu nehmen.

In diesem Falle liegt also bei einer ausgesprochenen Spätchlorose, deren Beginn sich allerdings wegen der seit Kindheit bestehenden habituellen Blässe, wegen des Ineinanderfließens nervöser und chlorotischer Erscheinungen und wegen des Mangels an Blutuntersuchungen in früherer Zeit nicht genauer bestimmen läßt, mit Wahrscheinlichkeit aber kaum früher als mit dem 28. Jahre anzusetzen ist, der typische Verlauf wie bei einer habituellen Chlorose junger Mädchen vor, obwohl die Dame körperlich und sexuell tadellos entwickelt, verheiratet und Mutter ist und in den besten sozialen Verhältnissen lebt. Sehr bemerkenswert scheint mir auch hier wie im vorigen Falle die von Anfang an geringe sexuelle Aktivität und der direkte Ekel vor geschlechtlichem Verkehre während der Krankheit. — Bemerken möchte ich auch noch, daß in den beiden zuletzt besprochenen Fällen, welche meines Erachtens wohl ohne

Zweifel als ganz echte Spätchlorosen gedeutet werden müssen, ohne daß früher eine Pubertätschlorose bestand, im Blutbilde insoferne eine Abweichung gegenüber dem Durchschnitte vorliegt, als der Färbeindex während der ganzen Beobachtung relativ hoch ist, nicht unter 0.7 herabgeht. Das morphologische Erythrozytenbild aber ist, besonders was die Gestalt der Zellen betrifft, vollkommen gleich jenem der gewöhnlichen Chlorose der jungen Mädchen. Vielleicht findet sich die erwähnte Abweichung im Blutbilde gerade bei den echten Spätchlorosen öfter als sonst.

VII. Prognose

Wenn wir nun überhaupt einige Worte über die Prognose zusammenfassend anfügen wollen, so lautet das Resumé aus der Übersicht über alle bereits mitgeteilten Verlaufsmöglichkeiten dahin, daß die Chlorose im allgemeinen als eine das Leben nicht gefährdende Erkrankung zu bezeichnen ist. Die Bleichsucht als solche führt überhaupt niemals zum Tode, sondern höchstens durch Vermittlung von Komplikationen, für welche sie einen günstigen Boden abgibt, so durch Pulmonalembolie infolge einer Thrombophlebitis oder durch ungünstigen Ausgang eines Magengeschwürs. Alle übrigen Todesfälle hängen mit der Chlorose selbst eigentlich gar nicht zusammen, es handelt sich um Zufälle, Verunglückungen, Selbstmorde oder um der Chlorose selbst durchaus fremde Krankheitskomplikationen. Es ist ja auch die Zahl der Todesfälle bei Chlorose so minimal, daß es bisher noch nicht gelungen ist, eine mit Hilfe der modernen Methodik durchgeführte histologische Untersuchung des Blutbildungssystems bei unserer Krankheit zu bekommen.

Eine ganz andere prognostische Frage ist die nach der Dauer der Krankheit, und diese Frage muß immer mit besonderer Vorsicht behandelt und beantwortet werden. Eine an sich relativ leichte Chlorose kann ja im besten Falle innerhalb 6—8 Wochen vollkommen ausheilen und es braucht niemals wieder irgend eine Mahnung an diese Erkrankung zu kommen. Ebensogut kann aber auch diese gleiche Chlorose bei ganz zweckmäßiger Behandlung zwar zurückgehen, dann sich aber wieder steigern, viel höhere Grade erreichen, und solche Anfälle können sich entweder ohne vollkommene Ausheilung oder auch

mit Einschaltung von Perioden anscheinender oder wirklich vollkommener Gesundheit durch eine ganze Reihe von Jahren in wechselnder Stärke und Dauer mit großer Hartnäckigkeit wiederholen. So kann eine Chlorose, wie Sie aus den mitgeteilten Krankheitsgeschichten meiner eigenen Beobachtung entnehmen mögen, mit eingeschalteten trügerischen Besserungen 3, 6, ja 8 Jahre dauern, bis man die Hoffnung hegen darf, daß sie endgültig überwunden ist, und es kann auch selbst nach 12 jähriger voller Gesundheit noch ein mehrmonatliches Rezidiv auftreten. — Wir haben leider kein einziges Zeichen, welches uns dazu dienen könnte, gleich bei der ersten Beobachtung zu sagen, ob die Krankheit im vorliegenden Falle ohne Nachschübe und Rückfälle verlaufen wird oder nicht. Die gute Körperentwicklung, gute Ausbildung des Herz-Gefäßsystemes und der Geschlechtsorgane schützen nicht vor sehr hartnäckiger Chlorose, ebensowenig wie eine Hypoplasie des Gefäßsystemes, der Genitalien, mangelhafte oder selbst bis in die Zwanzigerjahre fehlende Menstruation, Zurückbleiben der ganzen Körperentwicklung uns irgend ein Recht geben, das Auftreten einer Chlorose vorauszusagen oder, wenn eine solche entstanden ist, deren besondere Hartnäckigkeit und Schwere zu erwarten. Es kann sein, aber es muß nicht; auch bei solchen Individuen kann die Bleichsucht leicht bleiben und glatt ohne Nachschübe ausheilen, während die Hypoplasie noch lange Jahre oder für immer bestehen bleibt.

Wenn Sie sich in Ihrem Rufe nicht wesentlich schaden wollen, stellen Sie also, meine Herren, bei einer Chlorose nie von vorneherein eine in Bezug auf Zeit günstige Prognose; sagen Sie immer: Es kann sein, daß die Krankheit bei sorgfältiger Beachtung der ärztlichen Vorschriften in 2—3 Monaten endgültig abheilt; es kann aber auch sein, daß sie sich nur bessert, ohne gänzlich auszuheilen, und daß sie dann einmal oder zu wiederholtenmalen selbst eine ganze Reihe von Jahren hindurch verschieden schwere Krankheitserscheinungen hervorruft, um schließlich doch endgültig zu heilen; ja es kann auch sein, daß sie auf Jahre hinaus vollkommen ausheilt und dann noch einmal rezidiviert. Solche Rezidiven allerdings sind im allgemeinen in Bezug auf Dauer günstig zu beurteilen, sie

zeigen ebenso wie die überhaupt spät auftretenden Formen nur eine geringe Neigung zu Nachschüben oder zu Verschleppung.

Ich glaube, daß man die Prognose der Bleichsucht als Arzt selbst ganz wesentlich beeinflussen kann, wenn man darauf besteht, daß die größte körperliche Schonung und eine zweckmäßige medikamentöse Behandlung insolange eingehalten werden, bis der chlorotische Blutbefund möglichst vollständig verschwunden ist, nicht nur bis sich die Kranken wieder subjektiv leistungsfähig fühlen. Das letztere ist viel früher der Fall als das erstere, und gewiß sind außerordentlich viele Nachschübe und Verschleppungen nur auf das zu frühe Aussetzen der zweckentsprechenden Behandlung und der körperlichen Schonung, auf die zu frühe Wiederaufnahme der Arbeit unter meist nicht günstigen Verhältnissen zurückzuführen. Auch in sehr reichen Häusern hat der Arzt da oft schwere Kämpfe zu bestehen, nur sind seine Feinde hier nicht das Bedürfnis nach Broterwerb, sondern das Verlangen nach gesellschaftlichen Vergnügungen, nach Bällen und Sport. Aber Sie müssen auch in solchen Fällen harthörig sein bis zur Taubheit und wenigstens, wenn man Ihnen nicht gehorcht, die Verantwortung ablehnen.

---

32. Vorlesung.

(Behandlung der Bleichsucht.)

So kommen wir denn jetzt zur Besprechung des letzten Kapitels über unsere Krankheit, zur Behandlung. Diese ist zwar scheinbar eine furchtbar einfache Sache, denn die Zusammengehörigkeit der Begriffe: Bleichsucht und Eisenbehandlung ist jedes Laien Gemeingut. Sie werden aber sehen, daß für den guten Arzt doch immerhin eine ganze Anzahl von nicht ganz einfachen individualisierenden Aufgaben zu lösen bleibt.

I. Hygienisch-diätetische Behandlung.

Zunächst muß ich hervorheben, daß bei der Behandlung der leichten und schwereren Bleichsuchtformen nicht nur die Eisendarreichung in einer zweckmäßigen Form, sondern auch die Einhaltung strenger Körperruhe einen der geradezu unerläßlichen Heilfaktoren darstellt, und daß die Vernachlässigung dieses einen Faktors die Unwirksammachung des anderen oder wenigstens die Unzulänglichkeit seiner Wirkung im Gefolge zu haben pflegt. Das ist das Grundprinzip der ganzen Chlorosebehandlung, an dem unverbrüchlich festzuhalten ich Sie bitten muß. Als ich noch Assistent der Klinik Neusser war, pflegte ich meinen Kurshörern immer wieder vor Augen zu führen, daß es unseren armen chlorotischen Dienstmädchen in der Stickluft von Zimmer 94 noch immer zehnmal besser gehe als den leichter-chlorotischen Mädchen, welche die Parkanlagen der Eisen-Luxusbäder bevölkern — weil jene eben im Bette liegen, während diese sich für verpflichtet halten oder verpflichtet werden, gegen ihren Instinkt und

über ihre Kraft hinaus sich in der balsamischen Luft der Nadelwälder oder ihrer Surrogate zu ergehen.

Schon eine leichte Chlorose bedarf, wenn sie sich rasch wieder erholen soll, größter Körperruhe. Sie soll früh schlafen gehen, kann ja morgens aufstehen und ein paar Stunden außer Bett bleiben, soll sich aber noch vormittags und gewiß wenigstens nachmittags auf mehrere Stunden niederlegen und in der Zwischenzeit, wenn möglich, gute frische Luft in der allerbequemsten Form, etwa vom Balkon oder von einer Terasse aus genießen. Eine Freiluft-Liegekur wie für die Tuberkulösen ist auch für die leicht Chlorotischen die beste Form der Lebensführung während der Behandlung. Eine mittelschwere oder schwere Chlorose aber gehört unweigerlich insolange ins Bett, bis sie zu einer leichten geworden ist, und namentlich ist die absoluteste Bettruhe für alle jene Fälle notwendig, welche dyspeptische Erscheinungen und Herzerweiterung oder gar Galopprhythmus am Herzen aufweisen. Solche Mädchen sollen sich überhaupt nicht rühren, müssen natürlich die Leibschüssel bekommen und in liegender Stellung gewaschen und gefüttert werden; dann kann man sicher sein, daß die Magenerscheinungen ohne jede medikamentöse Therapie in längstens einer Woche, gewöhnlich noch rascher völlig verschwunden oder doch minimal geworden sind und daß der anaemische Galopp sich verlieren wird. Man sehe die früher mitgeteilten Krankheitsgeschichten!

Den Maßstab, nach welchem man solchen Kranken allmählich wieder gestatten darf, sich mehr zu rühren, bieten im allgemeinen ihre subjektiven Gefühle. Anfänglich erzeugt jedes Heben des Kopfes, jedes Aufsitzen, jedes Pressen beim Stuhl unerträgliche Kopfschmerzen, Sausen und Brausen in den Ohren, Schwindel, Schwarzsehen und Ohnmacht; erst wenn die betreffenden Bewegungen ohne solche Beschwerden durchgeführt werden können, darf man sie auch erlauben. Ebenso halte ich es mit dem Aufstehen aus dem Bette, das nach bedeutender Besserung des Blutbildes und des Kräftezustandes, nach Schwinden etwaiger Magenerscheinungen und bei guter Herztätigkeit erst nur probeweise als Sitzen im Lehnstuhle und erst vielleicht eine Woche später in Form von Gehversuchen

gestattet wird. Lassen Sie frische Luft und Sonne ins Krankenzimmer soviel Sie vermögen, und haben Sie einen Garten zur Verfügung, so lassen Sie die Kranken bei geeigneter Jahreszeit und Witterung auf dem Tragbette in diesen schaffen, sobald sie die Bewegung dabei nicht mehr anstrengt; aber Ruhe ist für die Heilung der Bleichsucht unvergleichlich wichtiger als frische Luft, und dementsprechend muß vorgegangen werden. Auf die große Bedeutung der körperlichen Schonung in der letzten Zeit der Rückbildung, die gewissermaßen als Rekonvaleszenzzeit betrachtet werden kann, habe ich gerade vordem hingewiesen und wiederhole das nochmals.

Die sonstigen hygienisch-diätetischen Pflegemaßnahmen spielen gegenüber der Ruhe eine förmlich untergeordnete Rolle. Was die Ernährung betrifft, so wird sie bei dyspeptischen Kranken in der ersten Woche ganz individuell zu regeln sein. Eine solche Kranke zwinge man ja nicht zum Abessen eines Speisezettel-Schemas. Vertragen sie etwas, so können sie Milch oder Tee oder Suppe nehmen — was sie wollen; gezwungen werden sie zu gar nichts. Wenn sie aufnahmsfähig geworden sind, werden sie sich schon selbst melden, und dann geben Sie ihnen eine entsprechende, leichte Kost. Besteht Superazidität mit ihren Erscheinungen, so werden Sie für häufige Mahlzeiten (alle 2—3 Stunden), für nur geringe Kochsalzzufuhr, für Wegbleiben von scharfen Gewürzen, Essig, Weißwein, stärkerem Kaffe, dagegen für reichliche Einfuhr von Milch und Fett (Butter, Rahm in einer dem Kranken zusagenden und gewohnten Form) und von Eiweißkörpern (Eier, leichtere Fleischsorten) sorgen, werden eventuell eine Stunde nach den größeren Mahlzeiten 1 Glas (¼l) Rohitscher Styriaquelle oder Vichy oder eines anderen alkalischen oder alkalisch-muriatischen Wassers trinken lassen. — Bestehen keine Magenbeschwerden mehr, so geben Sie eine nach freiem Ermessen und Geschmack der Kranken gewählte vernünftige gemischte Kost ohne jede besondere Einschränkung. Es ist auch nicht zweckmäßig, die mitunter absonderlichen Gelüste solcher Kranken (die sogenannte Pica chlorotica), wenn sie nicht wirklich ganz unsinnig und hysterischen Ursprunges sind, mit Feuer und Schwert auszutilgen. Sie sind gewöhnlich ganz harmlos,

und durch Entgegenkommen in dieser Hinsicht gewinnen Sie die Kranken oft für wichtigere andere Dinge. In solchen Fällen und überhaupt bei allen Chlorosen lege ich Wert auf eine reichliche, womöglich überreichliche Ernährung, selbst wenn die Kranken vorher nicht abgemagert waren. Die Überernährung schafft jedenfalls einen günstigen Boden für erfolgreiche sonstige Behandlung. — Für den Stuhlgang ist während der Bettlägerigkeit, soferne er bei gemischter, gemüse- und obstreicher Kost nicht von selbst erfolgt, durch Einlauf, Glyzerinsuppositorien oder im Notfall auch durch abendlich verabreichte Dosen von milden Abführmitteln zu sorgen, welche aber nur soweit wirksam sein dürfen, daß am nächsten Morgen ein nicht harter, geformter Stuhl erfolgt. Welches Mittel Sie wählen, ist Sache des persönlichen Geschmackes und der eigenen Erfahrung; ich ziehe sehr häufig allen «modernen» Mitteln das alte Pulvis Liquiritiae compositus vor.

Herzmittel werden Sie vollständig entbehren können; höchstens ist es zweckmäßig, die erste Zeit, wenn subjektiv das Gefühl von Herzklopfen besteht, einen Kühler aufzulegen. Ruhe ist auch das beste und wirksamste Herzmittel bei unserer Krankheit.

Ein ganz beträchtlicher Wert wird von manchen Seiten für die Behandlung der Bleichsucht auch hydrotherapeutischen Maßnahmen zugebilligt. Von den hiehergehörigen Schwitzbädern wird noch später die Rede sein; hier nur einige Bemerkungen über die weniger eingreifenden Verfahren. — Nichts ist zu tun, solange die Kranke erschöpft ist und der absoluten Bettruhe bedarf. Erholt sie sich etwas, so können Teilwaschungen mit Franzbranntwein und Wasser oder mit Wasser allein, schonend gemacht, günstig auf das subjektive Befinden und anregend auf den Kreislauf in den peripheren Körperteilen wirken. Erst wenn die Kranke ohne Bedenken aufstehen darf, kann man zur Erreichung des gleichen Zweckes auch eine Abreibung des ganzen Körpers zunächst mit einem nassen und dann mit einem trockenen Leintuch durch geschultes Hilfspersonal vornehmen lassen. Das Wasser soll anfänglich 25—26°, später 22 oder tiefstens 20° R messen, und jedenfalls muß der Körper mit dem feuchten Laken solange gerieben, frottiert werden, bis

er sich warm anfühlt, und erst dann darf die Abreibung mit einem am besten etwas vorgewärmten trockenen Tuche fortgesetzt werden. Darnach soll wieder für eine halbe bis eine Stunde Bettruhe gehalten werden. Dauer der Abreibung 2—5 Minuten. Bei weiter vorgeschrittener Besserung können zu dem gleichen Zwecke auch Kohlensäurebäder verordnet werden, wie sie namentlich einen belangreichen Kurbehelf in den Stahlbädern bilden.

Alle diese Maßnahmen kommen kaum in Betracht als Hilfsmittel gegen die Krankheit, vielmehr nur als symptomatische Maßnahmen zur Anregung des Kreislaufes und zur Hebung des Allgemeinbefindens. Sobald sie dieses stören und Herzklopfen oder Kurzatmigkeit erzeugen, sind sie dementsprechend natürlich zu meiden.

II. Behandlung der Komplikationen.

Alle Komplikationen der Chlorose sind gesondert nach ihrer Wesenheit und ihrem Grade zu behandeln. So wird man gewiß die Gelegenheit wahrnehmen, hysterische Zustände suggestiv zu beeinflussen, wird bei eventuell vorhandener Hyperthyreose je nach den Erscheinungen galvanisieren oder mit Röntgenbestrahlungen vorgehen oder sonst einen durch die Verhältnisse des Falles ermöglichten oder empfohlenen Versuch unternehmen (Antithyreoidin, bescheidene Hydrotherapie, Höhenklima). Eventuelle Spitzentuberkulose wird man zunächst durch Freiluft-Liegekur, später bei Rückbildung der Blutveränderungen ohneweiters auch mit einer Tuberkulinkur zu beeinflussen trachten. Ein sicher diagnostiziertes Magengeschwür wird man nach allen dem Internisten für diese Krankheit geläufigen Regeln behandeln, wenn man auch an einen chirurgischen Eingriff während Bestehens der Bleichsucht nur beim Vorliegen ganz besonders zwingender Anzeigen denken wird. Bestehender Enteroptose wird am besten durch eine Mastkur entgegengearbeitet, die ja auch der Bleichsucht zugute kommt. Am Genitale sind nur Komplikationen zu behandeln. Der unschuldige weiße Fluß ohne entzündliche Genese aber bedarf nur der Sorge für entsprechende Reinhaltung; er schwindet mit Besserung des allgemeinen Krankheitsbildes von selbst. Größte Sorgfalt ist natürlich der Behandlung einer etwaigen Thrombophlebitis zu widmen. Absolute Ruhelagerung des Beins, Hochlagerung, Umschläge mit essigsaurer Tonerde oder Alkohol,

oder mit beiden wechselnd nach Bedarf spielen die Hauptrolle. Stärkere Bewegung und besonders Aufstehen vermeiden Sie am besten durch volle 6 Wochen nach Entstehen der Thrombose. — Auf alle diese Dinge kann ich natürlich nicht im einzelnen eingehen, weil sie nicht in unser Gebiet gehören; aber gerade in der individualisierenden Durchführung solcher scheinbar nebensächlichen Maßnahmen liegt oft die Kunst des Arztes - zum mindesten die, sich die Gunst und das Vertrauen der Kranken zu gewinnen oder zu erhalten.

III. Behandlung der chlorotischen Anaemie.

Und nun kommen wir endlich zur Behandlung der Blutveränderungen bei der Chlorose.

Damit rollt sich uns gleich auch wieder eine theoretische Frage von großer Tragweite auf, während ich bisher absichtlich rein praktisch gesprochen hatte. Wir wissen, daß dem Eisen gerade bei der Chlorose eine ganz außerordentliche Heilwirkung zukommt, eine ausgesprochen viel größere als bei allen andersartigen Anaemien und speziell auch eine größere als bei den anderen Formen von Chloranaemie, mögen sie auch blutmorphologisch der Bleichsucht noch so zum Verwechseln ähnlich sehen. Ist also das Eisen ein spezifisches Heilmittel gegen die Chlorose?

1) Wirkungsweise des Eisens.

Ehe wir es vermöchten, eine solche Frage restlos und einwandfrei zu beantworten, müßten wir erst die Pathogenese und die Wesenheit der Chlorose eben so restlos und einwandfrei kennen; davon sind wir aber noch immer weit entfernt und wir werden deshalb zunächst die Aufgabe haben zu untersuchen, in welchen objektiv feststellbaren Beziehungen einerseits die Einfuhr von Eisen in der Nahrung und als Medikament zur Haemoglobinbildung im allgemeinen und auf der anderen Seite, in welcher Beziehung im besonderen Eisenzufuhr und Chlorose zu einander stehen, um vielleicht auf diesem Wege zu einer Erklärung für die Wirkung des medikamentös eingeführten Eisens bei unserer Krankheit zu kommen.

Ich kann auf die außerordentlich große Literatur, welche namentlich den in der ersten Frage enthaltenen Problemen gewidmet ist, nicht im einzelnen eingehen. Wer sich darüber orientieren will, dem empfehle ich die Lesung der zusammenfassenden Arbeit von Erich Meyer in

den Ergebnissen der Physiologie, V. Bd., aus dem Jahre 1906. Ich gebe Ihnen nur eine für unsere Zwecke ausgesuchte Darstellung der wichtigsten und heute als beglaubigt geltenden Anschauungen, wobei ich gleichfalls die angeführte Arbeit als Grundlage benütze.

Der tierische Körper enthält Eisen außer im Haemoglobin des Blutes noch als Reserveeisen in mehreren Organen, insbesondere in der Leber. Bunge hat für den Gesamtorganismus des Menschen einen Eisengehalt von etwa 3.2 g ermittelt, wovon auf das Blut 2.4—2.7 g entfallen. Im Blute ist das Eisen geradezu ausschließlich in Form von Haemoglobin enthalten, und dieses stellt eine Verbindung eines Eiweißkörpers, des Globins, mit dem Haematin dar, welch' letzteres wieder nach Nencki und Zaleski durch die gegenseitige Bindung zweier eisenfreier Haematoporphyrinmoleküle vermittelst eines Atoms Eisen zustande kommt. Es handelt sich also im Haemoglobin um einen äußerst komplexen Körper, in welchem auf mehr als 700 Atome Kohlenstoff erst ein Atom Eisen entfällt. Für die Haemoglobinbildung kommt also durchaus nicht nur das Eisen als maßgebend in Betracht; auch die anderen Bausteine müssen in ausreichender Menge und geeigneter Form gebildet werden und zur Verfügung stehen.

Bemerkenswert ist, daß Tiere, welche während ihrer ersten Lebenszeit auf Milchnahrung angewiesen sind, von ihrer Mutter mit einem entsprechenden Eisenvorrate ausgestattet werden, den sie während der Zeit der eisenarmen Milchnahrung zur Haemoglobinbildung aufbrauchen, indes andere Tiere, welche sofort nach der Geburt eisenreiche Nahrung zu sich nehmen, z. B. Meerschweinchen, einen solchen Eisenvorrat von der Mutter nicht erhalten. Auch der Mensch bekommt also nach dieser Feststellung einen angemessenen Reservevorrat von Eisen von seiten seiner Mutter mit auf den Lebensweg, und Bunge war es, welcher die Meinung aussprach, daß der weibliche Organismus schon zur Zeit der Pubertätsentwicklung jene Eisenmengen in seinen Organen aufstaple, welche er für eine etwaige Nachkommenschaft als Mitgift braucht. Dadurch werde gerade in der Pubertätszeit der Bedarf des weiblichen Organismus an Eisen ein besonders großer.

Eine unbestrittene Tatsache ist es weiterhin, daß der menschliche Organismus unter normalen Verhältnissen seinen Eisenbedarf fast ausschließlich aus den pflanzlichen Nahrungsmitteln deckt, daß also das in fester organischer Bindung in diesen vorhandene Eisen resorbiert und vom Organismus nutzbar gemacht wird, insbesondere für die Haemoglobinbildung. Weiters ist es unbestritten, daß die gemischte Kost des Menschen beinahe unter allen sozialen Verhältnissen soviel Eisen enthält, daß der Eisenbedarf des Organismus aus ihr zum Übermaße gedeckt wird, und unbestritten ist es, daß speziell auch bei der Chlorose die Nahrungsresorption, also auch die Resorption des Nahrungseisens keinerlei Einbuße erleidet.

Der Organismus einer Chlorotischen bekommt also zweifellos durch seine Nahrung soviel Eisen als er zur Bildung einer normalen Haemoglobinmenge brauchen würde, und zwar in einer für die Haemoglobinbildung ebenso zweifellos durchaus geeigneten Form; trotzdem aber verarmt er an Haemoglobin. Und selbst wenn man die angeführte Hypothese B u n g e s von der Aufspeicherung von Reserveeisen in den Organen (besonders in der Leber) während der Pubertät zu Hilfe nimmt, so kann dieser Entgang an Eisen die mangelhafte Haemoglobinbildung gewiß nicht erklären: denn einerseits wird ja trotz der bei a l l e n eintretenden Pubertät nur ein kleiner Teil der Mädchen dieses Alters chlorotisch, und andererseits tut der Organismus, wenn er an irgend einem Stoffe Not leidet, mit diesem immer das, was für seine unmittelbare Existenz das notwendigste ist; es wäre also zu erwarten, daß im Falle ungenügender Eisenzufuhr in dieser Lebensperiode eher die Aufstapelung von Reserveeisen als die Haemoglobinbildung leide, wenn eben nur der Eisenmangel eine Rolle spielte.

Eine heiß umstrittene Frage aber ist die nach der Resorption und Ausnützung anderer Eisenverbindungen, als sie die sehr festen Pflanzeneiweißverbindungen der Nahrung bilden. 1881 stellte es B u n g e, die Erfahrungen der ärztlichen Praxis förmlich verhöhnend, als ein Glück für die Chlorotischen hin, daß das von den Ärzten ihnen eingegebene Eisen nicht resorbiert werde, weil Eisensalze, ins Blut gebracht, Vergiftungserscheinungen hervorrufen,

ähnlich denen der Arsenvergiftung; und noch jahrelang später bezeichnete er die Eisenwirkung als eine Suggestion. Wie haben seither die Meinungen geschwankt, und wie haben sich schließlich die Anschauungen geändert! Zunächst glaubte man also in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, daß nur organische Eisenpräparate resorbiert und zu Haemoglobin verarbeitet werden könnten, anorganische aber nicht; oder man gab eine Aufnahme dieser letzteren nur zu, wenn durch sehr große Dosen solcher Salze, welche durch die Salzsäure des Magens in Eisenchlorid verwandelt werden, eine Ätzwirkung auf die Darmschleimhaut ausgeübt werde. Die Hauptstütze dieser Anschauung war, daß sich bei künstlicher Zufuhr von Eisensalzen entweder das ganze eingeführte Eisen oder doch fast alles, mitunter sogar etwas mehr wieder in den Faeces vorfand. Diese Tatsache klärte sich aber später ganz anders auf: Es zeigte sich, daß geradezu alles Eisen, das dem Organismus von außen zugeführt und resorbiert wird, wieder durch die Darmschleimhaut zur Ausscheidung gelangt, und zwar in der Hauptmasse durch die Schleimhaut des Dickdarmes, während im Harn nur jene geringen Mengen von Eisen zur Ausscheidung kommen, welche durch den Abbau des Gewebeeisens, vor allem also des Bluthaemoglobins frei werden.

War durch diese Feststellung der Annahme von der Unresorbierbarkeit anorganischer Eisenverbindungen ihre Hauptstütze entzogen, so erbrachten positive Beweise für das Gegenteil andersartige Versuche, welche einerseits bei Einfuhr solcher Präparate in den Verdauungskanal eine ganz bedeutende Steigerung der Eisenaufspeicherung namentlich in der Leber, aber auch in Milz und Knochenmark feststellten, andererseits durch mikrochemische Methoden den Nachweis erbrachten, daß nach Einfuhr von medikamentösem Eisen genau in der gleichen Weise, nur quantitativ verschiedengradig Eisenreaktion im Bereiche der Darmwandung auftritt, wie normalerweise bei der Resorption des pflanzlichen Nahrungseisens. Während dieses letztere mit Schwefelammon keinerlei körnige oder diffuse Dunkelfärbung gibt, auch im Magen- und Darmtrakte nicht, entstehen bei seiner Resorption in der Darmwandung andersgeartete, minder feste Eisenverbindungen, welche die

Schwefelammonreaktion geben, ganz in der gleichen Weise, wie wenn von vorneherein ein anorganisches Eisenpräparat eingeführt worden wäre. Es hat sich bei diesen Versuchen herausgestellt, daß die Haupttätigkeit bei der Eisenresorption unter allen Umständen das Duodenum entfaltet, daß aber auch der übrige Dünndarm und selbst der Dickdarm bei der Resorption beteiligt sein kann, wenigstens bei der Einfuhr größerer Eisenmengen. — Wohl versuchte Bunge die Eisenvermehrung in den Organen nach Einführung anorganischer Eisenpräparate auch ohne Resorption dieser so zu erklären, daß das anorganische Eisen den sonst das Nahrungseisen an sich reißenden Schwefelwasserstoff binde und so eine vollkommenere Resorption des Nahrungseisens ermögliche. Aber es konnte bald nachgewiesen werden, daß in den für die Eisenresorption hauptsächlich in Betracht kommenden Darmpartien Schwefelwasserstoff überhaupt nicht vorkomme, und auch sonst ergab sich für diese Annahme keine experimentelle Stütze, so daß sie später Bunge selbst wieder fallen ließ. — Die vollkommen gleichartige Resorption organischer wie anorganischer Eisenpräparate von seiten des Verdauungstraktes erscheint also heute als eine zweifellos sichergestellte Tatsache, und es ist auch gelungen den Nachweis zu führen, daß im wesentlichen die Blutbahn der Weg ist, auf welchem das resorbierte Eisen dem Organismus zur weiteren Nutzbarmachung zugeführt wird.

Nach Lösung dieser Vorfragen wurde nun jene Frage in Angriff genommen, welche für uns das wesentlichste Interesse beansprucht, jene nämlich von den Beziehungen zwischen medikamentöser Eiseneinfuhr und Haemoglobinbildung. Man stellte zum Studium dieser Frage zunächst Versuche an, bei welchen unter eisenarmer Nahrung periodisch Blutentziehungen gemacht wurden, und gab dann dem einen von zwei möglichst gleichartigen Versuchstieren ein Eisenpräparat, dem anderen nicht. Dann zeigte sich, daß bei solcher Versuchsanordnung das Tier mit Eisenzulage nicht oder doch nur geringgradig anaemisch wurde, während das eisenfreie Kontrolltier eine wesentlich schwerere Anaemie aufwies, welche allerdings erst nach Aufzehrung der Reserveeisenvorräte in der Leber deutlich in die Erscheinung tritt. Ebenso konnte man bei den Eisentieren

reichlich Reserveeisen in den Organen, besonders in der Leber nachweisen, bei den Kontrolltieren aber nicht. Ähnliche Versuche wurden o h n e Blutentziehungen bei h e r a n w a c h s e n d e n jungen Tieren unternommen. Es erwiesen sich bei diesen Versuchen nicht nur organische, sondern auch anorganische Eisenpräparate als durchaus wirksam, wenn auch von einzelnen Forschern ihre Wirkung niedriger angeschlagen wird als die einer ausreichenden Zufuhr von Nahrungseisen. Ich nenne von den vielen Forschern auf diesem Gebiete nur K u n k e l, E g e r, H ä u s e r m a n n, A b d e r h a l d e n und F r a n z M ü l l e r. Äußerst klar sind in dieser Hinsicht die Ergebnisse der Untersuchungen T a r t a k o w s k y s*), welcher nicht nur den Haemoglobingehalt des Blutes, sondern auch den Eisengehalt der Organe bei seinen Versuchstieren exakt bestimmte und feststellte, daß beide Werte bei Aderlaßtieren, welchen bei eisenarmer Nahrung eine Eisenzulage gegeben wurde, unvergleichlich höher waren als bei den ohne diese Zulage untersuchten Kontrolltieren. Dabei gab das reichliche Eisen in Leber und Milz keine Schwefelammoniumreaktion, war also bereits als organisch festgebundenes Eisen vorhanden, wahrscheinlich größtenteils zur Haemoglobinbildung herangezogen. Dagegen hatte die Eisenzulage bei Tieren, welche eine genügend eisenhaltige Nahrung erhielten, auf den Eisengehalt von Blut und Organen gar keinen erkennbaren Einfluß, während dieser sofort wieder bemerkbar wurde, wenn die Nahrung bei den gleichen Tieren abnorm eisenarm gewählt wurde. Organische Eisenpräparate (Ferratin) verhielten sich dabei annähernd genau so wie anorganische (Ferrum reductum).

Zu teilweise abweichenden Ergebnissen kam O e r u m**) bei vergleichenden Versuchen mit anorganischen Eisensalzen, Haematin-Albumin und Ferratin. Resorbiert wurden sie alle, aber die anorganischen und das Ferratin wurden hauptsächlich in der Leber abgelagert, während das Haematin-Albumin sich in der größten Menge in Knochenmark und Milz vorfand. Er ist der Meinung, daß auch die Form des abgelagerten Reserveeisens in beiden Fällen verschieden sei und daß das aus anorganischen Präparaten stammende zwar zur Blutbildung reize, aber nicht direkt Haemoglobin bilden könne.

*) Pflügers Archiv, Bd. 101, 1904.
**) Zeitschr. für exper. Pathol. u. Therapie, Bd. 3.

während das aus organischen Verbindungen stammende Reserveeisen direkt an der Blutfarbstoffbildung teilzunehmen vermöge.

Soweit reichen die experimentellen Grundlagen, auf welchen wir nun unsere Meinung über die Bedeutung der medikamentösen Zufuhr von organischen und anorganischen Eisenpräparaten bei anaemischen Zuständen überhaupt und insbesondere bei der Chlorose aufzubauen haben. Eine Einigkeit herrscht aber auch heute in dieser Hinsicht unter den Forschern nicht, was vor allem darauf zurückzuführen ist, daß es nicht immer restlos gelingt, die Erfahrungen des Klinikers und Praktikers am Krankenbette mit den Ergebnissen der experimentellen Forschung in Einklang zu bringen. Solange man nur nach praktischen Erfahrungen urteilte, war die Auffassung der Eisenwirkung eine furchtbar einfache: Die Haemoglobinarmut des Blutes ist auf Eisenmangel im Organismus zurückzuführen, deshalb wird vom Organismus medikamentös eingeführtes Eisen gierig aufgenommen und zur Haemoglobinbildung herangezogen. — Dann kam aber seit den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts und bis gegen sein Ende andauernd die Periode der lebhaften Zweifel an der Resorption medikamentös eingeführter Eisenpräparate, insbesondere der anorganischen, und diese der alten Auffassung schnurstracks widersprechenden Anschauungen, welche der Hauptsache nach auf irrig gedeuteten Ergebnissen experimenteller Forschungen beruhten, brachten volle Verwirrung in die Meinung auch der Kliniker.

So kam es, daß sehr viele, wenn sie auch von der Resorbierbarkeit der Eisenpräparate überzeugt waren, doch deren direkte Nutzbarmachung für die Haemoglobinbildung leugneten und ihnen nur eine Reizwirkung auf die haemoglobinbildende Funktion des Markgewebes zubilligen wollten. Diesen Standpunkt vertritt z. B. mit voller Schärfe v. Noorden. Er argumentiert in folgender Weise: Ein wirklicher Eisenmangel kann bei chlorotischen Mädchen nicht bestehen, weil sie geradezu ausnahmslos sowohl vor als während der Erkrankung mit der Nahrung vollkommen ausreichende Mengen von Eisen einführen und sie auch resorbieren. Sie verwenden sie aber offenkundig nicht wie gesunde Menschen zur Haemoglobinbildung, weil das darniederliegende Blutbildungssystem eines kräftigen Reizes bedarf,

welchen die Eisen-Nukleoalbumine der pflanzlichen Nahrung nicht ausüben. Einen solchen Reiz bedeutet aber z. B. Eisen in anderer Form, sei es in lockerer, schon durch die Magensäure angreifbarer organischer Bindung (z. B. als Ferratin), sei es in Form von anorganischen Eisensalzen oder direkt als metallisches Eisen. Auch abnorm große Mengen von Eisen-Nukleoalbuminen oder Eisen-Proteiden können in diesem Sinne wirksam sein. — Außer dem Eisen können aber auch andere Reizmittel gleich gut wirksam sein, so z. B. das Arsen, das imstande ist, das Eisen bei der Chlorosebehandlung vollkommen zu ersetzen. — Ganz uneingeschränkt hat sich der Auffassung von der bloßen Reizwirkung des Eisens auf das Markgewebe Arneth*) im Jahre 1907 angeschlossen. Morawitz aber steht in seiner mehrfach besprochenen Arbeit wieder auf einem anderen Standpunkte. Er hält es für unwahrscheinlich, daß das Eisen direkt oder indirekt einen wirksamen Reiz für die Haemoglobinbildung abzugeben vermöge. Speziell bei der Chlorose sucht er den Angriffspunkt des Eisens nicht im Markgewebe, sondern «an der Wurzel der ganzen Krankheit. Und diese Wurzel ist sicherlich nicht die Anaemie». Allerdings kennt weder er noch kennen wir alle in Wirklichkeit diese Wurzel der Krankheit, mögen wir sie auch mit einer gewissen Berechtigung in Störungen suchen, welche in den Beziehungen zwischen der inneren Sekretion der Ovarien, bezw. allgemeiner gesagt der Keimdrüsen und der anderen Drüsen mit innerer Sekretion unter gewissen Bedingungen eintreten.

Wenn wir also ganz ehrlich sein wollen, so müssen wir zugeben, daß die neueren Autoren zwar die alte Auffassung der Praktiker, das medikamentös eingeführte Eisen werde einfach vom Organismus zur Haemoglobinsynthese verwendet und entfalte deshalb seine Heilkraft, verwarfen, aber nicht imstande waren, an ihre Stelle eine durchaus befriedigende neue Auffassung zu setzen. Und deshalb möchte ich meinen, daß wir gar kein Recht haben, jene unsere fachlichen Vorfahren gering zu achten, die uns in Ermangelung großartiger Laboratoriumsbehelfe in klarem klinischem Denken im allgemeinen weit voraus waren, umsomehr, als die neuen experimentellen Untersuchungen, ich verweise speziell auf jene

*) Diagnose und Therapie der Anaemien. Würzburg, Stuber, 1907.

von Tartakowsky, wenigstens zum Teile wieder zu ihren Anschauungen zurückzulenken scheinen. Diese Untersuchungen haben ja doch zur Sicherheit erwiesen, daß tatsächlich anorganische oder lockergebundene organische Eisenpräparate an Stelle des in unzureichender Menge eingeführten Nahrungseisens vom Organismus zur Haemoglobinbildung herangezogen werden; sie werden als mit Schwefelammon fällbare Eisensalze in der Darmschleimhaut resorbiert, dann wahrscheinlich als Ferratin in der Leber abgelagert und schon hier wieder zum größten Teile in eine feste organische Bindung, welche keine Schwefelammoniumreaktion mehr gibt, verwandelt, genau so wie das Nahrungseisen, und sie sind auch genau so imstande, die vorher darniederliegende Haemoglobinbildung zu normaler Höhe zu steigern. Allerdings scheint sie der Organismus für diese Zwecke nur in Anspruch zu nehmen, wenn er zu wenig Nahrungseisen erhält, aber die Möglichkeit ihrer Verwendung in diesem Sinne ist sichergestellt.

Unsinnig war also zum mindesten die Anschauung der alten Pratiker nicht, wenn sie auch nicht experimentell als richtig erwiesen wurde. Aber wir besitzen ja auch keine Chlorosenexperimente und wissen ja gar nicht, ob nicht die Verhältnisse gerade bei dieser Erkrankung noch einigermaßen anders liegen als bei heranwachsenden und bei den durch Aderlaß anaemisch gemachten Versuchstieren. Gewiß ist die Anaemie, wie Morawitz sagt, nicht die Wurzel der Krankheit, sondern diese Wurzel ist wohl in Störungen des inneren Zellebens zu suchen, welche unter dem Einflusse der Keimdrüsen beim Zusammentreffen gewisser, uns nicht näher bekannter Bedingungen und bei vorhandener Disposition eintreten. Das innere Zelleben aber steht ohne Zweifel im ganzen Organismus unter der regulierenden Herrschaft der Drüsen mit innerer Sekretion, und eine von den Keimdrüsen ausgehende Störung in der Harmonie ihres Zusammenwirkens dürfte auch die eigentliche Wurzel der Krankheit Chlorose darstellen. Solche Störungen unter der Herrschaft der Keimdrüsen können aber auch andere Symptomenbilder auslösen, namentlich nervöse, sei es mehr neurasthenische, sei es mehr hysterische Symptomenkomplexe, wie sie denn auch in mannigfacher Variation mit zum Inventar der Chlorose gehören; aber zur Chlorose wird ein solches Krank-

heitsbild erst, wenn das Blutbildungssystem vermöge einer offenkundig nur in einem beschränkten Kreise von Menschen und vorwiegend beim weiblichen Geschlechte während der Pubertät oder im Anschlusse an sie bestehenden Disposition in den Kreis der Störungen einbezogen wird. So ist die Anaemie zwar nicht die Wurzel der Krankheit, aber der Träger des Wesentlichen im Krankheitsbilde. Und wenn das Eisen auch in Fällen rein sexuell-nervöser Krankheitsbilder, bei denen das Blutbildungssystem in keiner Weise, weder durch Zahlenherabsetzung noch durch morphologische Veränderungen im Blute kenntlich beteiligt ist, wirksam sein sollte, was auch durch Morawitzs eben in dieser Hinsicht unvollständige Untersuchungen noch nicht bewiesen ist — so würde das noch immer kein Argument gegen die Annahme sein, daß das medikamentös eingeführte Eisen für das chlorotische Blutbild auch durch unmittelbare Teilnahme an der Haemoglobinbildung als Heilfaktor wirksam ist oder wenigstens wirksam sein kann. Es kann ja auf der einen Seite durch irgendwelche Einflußnahme auf die Vorgänge im inneren Zelleben überhaupt die gestörte Harmonie wieder herstellen helfen und somit wirklich einer indicatio causalis entsprechen, während es auf der anderen Seite sicher eine besonders mächtige Wirkung auf den Aufbau des komplexen Haemoglobinmoleküls ausüben muß und so ohne Zweifel der wesentlichsten indicatio morbi gerecht wird.

Gewiß kann die bestehende Störung auch ohne Eisendarreichung ausgeglichen werden und es können auch andere Medikamente, welche umstimmend auf das innere Zelleben zu wirken vermögen, wie das Arsen, bis zu einem gewissen Grade die Stelle des Eisens vertreten. Aber kein Mensch wird je imstande sein, die Tatsache auszulöschen, daß es gerade bei der Chlorose nichts, aber schon gar nichts gibt, was dem Eisen an Wirksamkeit annähernd die Wage zu halten vermöchte. Mag man auch heute hie und da die gegenteilige Ansicht vertreten — die Erfahrung mancher der klarsten medizinischen Köpfe zweier Jahrhunderte ist nicht aus der Welt zu schaffen. Niemeyers Lob der Blaud'schen Pillen ist doch gewiß keine Phantasie, und ebensowenig die alltägliche Erfahrung tausender praktischer Ärzte. Ich schätze das Arsen hoch als Reizmittel für die Blutzellenbildung — aber das Eisen hat es mir bei der Chlorose-

behandlung nicht zu ersetzen vermocht. Ich verweise Sie hier noch einmal auf die besonders auffällige Beobachtung bei der oben angeführten virilen Chlorose: anfangs sehr geringer Fortschritt trotz Bettruhe und Arsendarreichung, förmlich explosive Besserung aber beim Einsetzen der Eisenbehandlung. Auch Wandel*) hat in der Quincke'schen Klinik die Überlegenheit der Eisendarreichung über das Arsen und alle anderen Behandlungsmethoden der Chlorose überzeugend nachweisen können.

Ohne Frage kann also das Eisen gelegentlich als allgemeines Reizmittel, als Tonicum im alten Sinne, bei Störungen namentlich depressiver Natur im inneren Zelleben des Organismus wirksam sein, und das mag auch bei der Chlorose für manche Erscheinungen zutreffen. Aber darauf beruht die wunderbare Heilwirkung des Eisens bei dieser Krankheit ganz gewiß nicht, sie kann nur herrühren von einer direkten und nur bei der Chlorose in diesem Ausmaße vorkommenden Einwirkung auf das Blutbildungssystem. Daß eine solche Wirkung besteht, hat Franz Müller**) auch durch direkte Untersuchung des Markgewebes bei Eisentieren und eisenfreien Kontrolltieren erwiesen, indem er bei ersteren die mehr als dreifache Anzahl kernhaltiger Erythrozyten und die mehr als dreifache Anzahl von Erythroblasten-Mitosen fand als bei den letzteren. Der Blutveränderung bei der Chlorose liegt ja, wie schon früher auseinandergesetzt, ein zeitweiliges Darniederliegen der Funktion des erythroblastischen Apparates im Markgewebe zugrunde, das sich in erster Linie durch eine mangelhafte Haemoglobinbildung und, sobald diese einigermaßen beträchtlich geworden ist, auch durch eine mangelhafte Erythrozytenbildung zu erkennen gibt. Wir müssen uns also vorstellen, daß diese Funktionen durch den direkten Einfluß eines Eisenüberschusses im Organismus wieder angeregt werden, wenn die normale Eisenzufuhr in der Nahrung nicht mehr ausreicht, die aus inneren Gründen darniederliegende Tätigkeit des erythroblastischen Apparates aufrecht zu erhalten. Bei der Chlorose sowohl als in einem vielleicht minderen Grade bei den chronischen Blutungsanaemien mit

---

*) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 90, 1907.

**) Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 51 u. Virchows Archiv, Bd. 164, 1901

Markerschöpfung gilt es den Torpor des erythroblastischen Systemes zu überwinden, und am besten scheint dies in beiden Fällen durch eine förmliche Überschwemmung mit Eisen zu gelingen; denn gerade bei diesen zwei Arten von Anaemie erweist sich das Eisen als auffällig wirksam, während es bei anderen Arten, denen eine andere Pathogenese zugrunde liegt, vollkommen unwirksam bleibt, soferne nur nicht die Art der Ernährung oder eine mangelhafte Nahrungsresorption einen Eisenmangel hervorgerufen haben.

Die Art der Eiseneinwirkung auf das Markgewebe ist aber durch diese Überlegungen noch immer nicht klargestellt, denn Tatsache bleibt, daß der chlorotische Organismus ebenso wie fast immer jener bei den chronischen Blutungsanaemien das Mehrfache des für die Haemoglobinbildung erforderlichen Eisens durch die Nahrung zugeführt erhält. Aber vielleicht weisen auch hier neuere physikalisch-chemische Beobachtungen auf den richtigen Weg. Spitzer*) hat nachweisen können, daß alle Oxydasen des Organismus Eisen enthalten, und er schreibt die Wirkung dieser Fermente direkt dem Eisen zu, das eine ausgesprochen katalytische Wirksamkeit besitzt. Nun ist, wie schon auseinandergesetzt, das Haemoglobinmolekül ein außerordentlich komplexer Körper, dessen Bildung offenbar große Anforderungen an die Lebensenergie jener Zellen stellt, welchen es als eigentümlich zukommt. Wenn wir nun annehmen, was nach dem früher Gesagten kaum zu umgehen ist, daß die vitale Energie der haemoglobinbildenden Zellen bei der Chlorose darniederliegt, so können wir uns auch vorstellen, daß die energische katalytische Wirkung überschüssiger Eisenmengen imstande ist, noch dort die Paarung von zwei Haematoporphyrinmolekülen durch Vermittlung eines Eisenatoms zu einem Molekül Haematin herbeizuführen, wo der schwächere katalytische Reiz der normalen Mengen von Nahrungseisen nicht mehr ausreicht.

Das sind die Anschauungen, welche ich mir aus den Tatsachen der klinischen Beobachtung und der experimentellen Forschung ableiten muß, und ich glaube nicht, daß irgend eine sichergestellte Tatsache oder eine logische Überlegung dieser Auffassung entgegensteht.

---

*) Pflügers Archiv, Bd. 67.

Bemerken muß ich hiebei noch, daß auch W a r f v i n g e *) bei seiner Chlorosetheorie auf die katalytische Wirkung von Eisenionen Bezug nimmt, nur hält er die Chlorose für eine Infektionskrankheit und glaubt, daß die katalytische Eisenwirkung die Zerlegung der wahrscheinlich vorhandenen und für die Haemoglobinbildung hinderlichen Giftstoffe beschleunige.

2) Wirkungsweise des Arsens.

Damit soll aber gewiß nicht gesagt sein, daß es nicht auch andere Mittel gibt, welche in einem allerdings viel weniger energischen Ausmaße imstande sind, ein torpides Erythroblastensystem zu gesteigerter Tätigkeit anzuregen. Ich erkenne in dieser Hinsicht vor allem die Wirkung des A r s e n s an, doch scheint diese sich nicht so sehr auf die Haemoglobinbildung als auf die Zellproliferation zu beziehen, während das Eisen vermutlich nur durch Förderung der ersteren auch die letztere anregt. B e t t m a n n **) ist auf Grund seiner Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen, daß das Arsen nur indirekt die Markfunktion reizt, indem es als Erythrozytengift im Kreislaufe einen vermehrten Erythrozytenabbau hervorruft, welchen wieder das Mark aktiv durch gesteigerte Tätigkeit zu ersetzen bestrebt ist und schließlich überkompensiert. Daß das für große Arsendosen gilt, unterliegt keinem Zweifel; aber ich kann mich der Meinung nicht verschließen, daß kleine Dosen auch ohne merkliche Steigerung des Erythrozytenabbaues im Kreislaufe doch schon einen proliferativen Reiz auf das Markgewebe zu üben vermögen, wie es ja auch sonst ganz allgemein die Wirkung giftiger Substanzen ist, daß sie in großen Dosen lähmen oder zerstören, in kleinen Dosen aber reizen. Denn gerade bei Anaemien habe ich das Arsen im Gegensatze z. B. zu v. N o o r d e n immer in k l e i n e n Mengen angewendet, dabei stets in äußerst vorsichtig steigender Dosierung, so daß eine toxische Wirkung meines Erachtens — ich verfüge allerdings über keine Experimente — kaum noch in Betracht kommt. Und trotz dieser Anwendungsart, ja ich glaube gerade i h r e t w e g e n habe ich in jenen Anaemiefällen, wo das Arsen überhaupt eine wesentliche Wirkung zu entfalten vermag, ganz außerordentlich schöne Erfolge erzielt, speziell bei der Perniziosa. Ich habe

*) Ref. Fol. haemat., Bd. 5., Heft 8.
**) Zieglers Beiträge, Bd. 23, 1898.

hier stets und ganz konsequent jene größeren toxischen Dosen vermieden, welche ich bei myeloider Leukaemie z. B. zur Herabminderung der Leukozytenzahl als ausschließlich wirksam fand. Es ist nicht zu leugnen, daß auch bei Anwendung dieser toxischen Arsendosen zumeist eine Steigerung der Erythrozytenzahl, manchmal unter Auftreten aller Zeichen einer pathologisch überstürzten Erythrozytenregeneration und -ausschwemmung (Massen von basophil granulierten und jugendlich-polychromatischen Erythrozyten im Blute) erreicht werden kann — aber wie gesagt, ich habe bei Anaemien diese großen Dosen konsequent vermieden und doch die schönsten Erfolge erzielt. Vielleicht wird auch diese klinische Beobachtung noch eine experimentelle Klärung erfahren: ich denke daran, daß auch bei der Wirkung der kleinen Arsendosen die katalytischen Fähigkeiten der Arsenionen eine Rolle spielen könnten.

Wenn auch die Domäne des Arsens unter den Anaemien durchaus nicht die Chlorose ist, und wenn ich auch durch Tatsachen davon überzeugt wurde, daß das Eisen hier durch Arsen nicht vollwertig ersetzt werden kann, so habe ich doch, einer auf der Klinik Neusser vorgefundenen Tradition folgend, fast regelmäßig bei schweren Chloroseformen, welche eine beträchtliche Herabminderung auch der Erythrozytenzahlen aufwiesen, insolange das Eisen mit Arsen kombiniert gegeben, bis die Erythrozytenzahl annährend normale Werte erreicht hatte. Der Erfolg war stets ein guter — ob er aber nicht durch Eisen allein in gleicher Raschheit und Stärke hätte erreicht werden können, das ist allerdings eine nicht zu beantwortende Frage.

3) Wirkung von Aderlässen und Schwitzbädern.

Sonst werden noch zwei therapeutische Verfahren von mancher Seite bei der Bleichsucht rühmend empfohlen: einmal der A d e r l a ß und dann S c h w i t z b ä d e r. — Ich will mich bezüglich ihrer nur ganz kurz fassen.

Die hauptsächlichsten Vertreter der Aderlaßbehandlung haben dabei den größten Wert auf die durch sie vermeintlich bewirkte Verminderung der chlorotischen Polyplasmie gelegt und deshalb besonders den folgenden Schweißausbruch freudig begrüßt. G r a w i t z aber bemerkt schon ganz richtig, daß der Aderlaß rein mechanisch eher zur Verwässerung als zur Entwässerung des Blutes beitragen müsse und daß man, wenn der Schweißausbruch als Entwässe-

rungsmittel in Betracht komme, diesen viel einfacher ohne Aderlaß erreichen könne. Ich glaube ebenfalls, daß vom Standpunkte einer solchen Erklärung der Aderlaß überhaupt längst als abgetan gelten müßte; wenn er eine Berechtigung haben soll, so kann diese nur darin gesucht werden, daß durch eine energische Blutentziehung ein direkter Proliferationsreiz auf das torpide Markgewebe ausgeübt werden soll, was auch v. Noorden und Kahane annehmen und was immerhin möglich ist. Auch in dieser Hinsicht aber gibt es nach dem früher Gesagten anscheinend im allgemeinen wirksamere Mittel, und ich glaube, daß man zum Aderlaß eigentlich nur in der Verzweiflung zu greifen berechtigt ist, wenn man bei habituellen, sich jahrelang hinschleppenden Bleichsuchtfällen durch die sonst üblichen Behandlungsmethoden keine Erfolge erzielt hat. Bei zwei Fällen dieser Art will v. Noorden ein förmliches Aufblühen beobachtet haben. Eigene Erfahrungen fehlen mir, da ich niemals durch eine Chlorose in solche verzweifelte Stimmung versetzt wurde.

Ganz das gleiche wie vom Aderlaß möchte ich von den Schwitzbädern oder elektrischen Lichtbädern sagen. Zur Entwässerung des Organismus braucht man sie wohl kaum: die besorgen die Chlorotischen auf dem Wege des Harnapparates nach meiner Erfahrung ganz allein äußerst prompt, sobald sie ruhig ins Bett gesteckt werden. Wenn die Schwitzbäder wirklich etwas nützen sollen, so können sie das nur als Anregungsmittel für den Stoffwechsel und vielleicht durch eine Hyperaemisierung des Knochenmarkes. Daß sie auf das Knochensystem von Einfluß sein können, beweisen die Erfolge, über welche R. Schmidt von ihnen bei der Behandlung der Osteomalazie berichten konnte. Durch die Untersuchungen von Wandel wird der Enthusiasmus der begeisterten Schwitzbäder-Anhänger wohl einigermaßen gedämpft worden sein, denn er konnte zeigen, daß Schwitzbäder allein sehr wenig, in Verbindung mit Eisen jedoch sehr günstig wirken. Wieviel von der Wirkung wird aber dabei auf die Schwitzbäder kommen?

*

4) Spezielles über Eisen- und Arsenbehandlung.

Und nun, meine Herren, gehen wir daran, aus den gegebenen physiologisch-chemischen und theoretischen Erörterungen die praktischen Folgerungen für die Behandlung der

Bleichsucht abzuleiten, und wir beginnen natürlich mit den Eisenpräparaten.

Seit mindestens einem Jahrzehnt habe ich in meinen Kursen immer gelehrt: Was für ein Eisenpräparat Sie geben, ist gleichgültig, wenn es nur gut vertragen wird und die Dosis ausreichend ist. Sie können mit dem einfachsten und billigsten genau dieselben Erfolge erzielen wie mit dem kompliziertesten und elegantest ausgestatteten. Die letzteren sind häufig vielmehr die minderwertigen, und wenn schon das nicht der Fall ist, so entscheidet einzig die Füllung des Geldbeutels und das eventuelle Bedürfnis nach eleganter Form über die Art des zu verwendenden Präparates. Die Unmasse von Eisenpräparaten und von Eisen-Nährpräparaten entspringt nicht etwa einem Bedürfnis der Kranken oder Ärzte, sondern einem Bedürfnis der chemischen Industrie, die uns ja heutzutage auf dem Wege der Reklame und durch sie auf dem Wege durch die Patienten und noch mehr durch ihre lieben Anverwandten und Bekannten zu tyrannisieren bestrebt ist. v. Niemeyer hat erklärt, daß er in seiner ganzen 30jährigen Praxis mit den Blaud'schen Pillen ausgekommen und immer sehr zufrieden gewesen sei. So beschränkte man sich in früheren Jahren auch auf ganz wenige anorganische Eisenpräparate, bis in den achtziger und neunziger Jahren die Ärzte durch die Behauptung der durch Bunges Autorität gestützten experimentellen Forscher, daß anorganisches Eisen nicht resorbiert werde, stutzig gemacht wurden. Da blühte die Industrie der organischen Eisenpräparate auf, die nun bis zur zehnfachen Übersättigung gediehen ist. Es ist eine der traurigsten Erscheinungen der Proletarisierung des ärztlichen Standes, daß sich immer und immer wieder Ärzte bereit finden lassen, solcher Reklame ein pseudo-wissenschaftliches Mäntelchen umzuhängen, und daß sich medizinische Fachblätter finden, derartige Geistesprodukte in ihren Spalten aufzunehmen.

a) Erforderliche Tagesdosis an metallischem Eisen.

Wir bekümmern uns um solche Dinge nicht und gehen geradeaus unseren Weg, wie ihn uns das Bedürfnis unserer Kranken vorschreibt. Und diese brauchen ein Eisenpräparat, das sie tadellos vertragen, in einer ausreichenden Dosis, als welche nach Quincke*) etwa 0.10 g metal-

*) Volkmanns Vorträge, N. F. Nr. 129.

lisches Eisen pro die zu betrachten ist, in einer Form, welche der Resorption nicht hinderlich ist, und zu einem Preise, welchen die Geldbörse zu leisten vermag. Alles andere ist Nebensache.

b) Einleitung der Eisenbehandlung. Kombination mit Arsen.

Vertragen werden nun beinahe alle gebräuchlichen Eisenpräparate bei geeigneter Darreichung, also bei vollem Magen, wenn man von den Phasen der ärgsten Magenbeschwerden absieht. Diese lassen sich aber durch absolute Bettruhe regelmäßig in kürzester Zeit beheben. Während dieser Zeit also wird man zweckmäßig überhaupt noch kein Eisenpräparat geben, sondern entweder gar nichts oder vielleicht als Vorbereitung eine jener hauptsächlich für Rekonvaleszente bestimmten Mischungen, welche in Form von wohlschmekkenden Likören oder Weinen etwas Chinarinde, Eisenspuren und am liebsten auch kleine Arsendosen enthalten. Ich ziehe allen derartigen anderen Kombinationen die von R. Paul in Graz hergestellte Arsenhaematose vor, einen wirklich guten Chinawein mit kaum in Betracht kommenden Eisenspuren und je einem Tropfen Fowler'scher Lösung auf 10 cm^3. Wenn also eine solche schwer dyspeptische Chlorose nicht mehr erbricht, aber noch über Magenbeschwerden klagt, so gebe ich ihr die ersten Tage ein, dann 2, dann 3 Likörgläschen von je 15 bis höchstens 20 cm^3 dieses Medizinalweines insolange, bis sich die Magenbeschwerden gebessert haben und sich der Appetit eingestellt hat. Dann setze ich sofort mit einer vollwertigen Eisentherapie ein, neben welcher die Arsenhaematose noch immer in der Dosis von etwa 3 Likörgläschen täglich, später wieder in absteigender Dosis gegeben werden kann, wenn sie gerne genommen wird, wie fast immer, und wenn die Kasse des Kranken das verträgt.

α) Anorganische Eisenpräparate. Ferrum oxalicum.

Als Eisenpräparat verwende ich gewöhnlich, wieder einer Tradition der Neusser'schen Klinik folgend, das von Hayem empfohlene Ferrum oxalicum oxydulatum in Pillenform. Eine Pille enthält regelmäßig 0.05 g dieses Salzes. Solange der Appetit der Kranken nicht glänzend ist, gebe ich sehr gerne dazu pro Pille noch 0.01 Extract. nucis vomicae, und wenn es sich um eine wesentliche Herabsetzung der Erythrozytenzahl handelt und Arsen nicht etwa in der eben angeführten Form dargereicht wird, so füge ich auch gerne 0.0005 (½mg) von Natrium arsenicosum

pro Pille bei. Da das oxalsaure Eisen einen Gehalt von rund 30% an metallischem Eisen besitzt und demgemäß eine einzelne Pille etwa 0.015 des Metalles in sich schließt, so beginne ich die Behandlung mit 3 Pillen und steige dann in Stufen von 3—5 Tagen auf 4, 5, 6, ja ausnahmsweise auch auf 8—10 Pillen pro die. Die höchste Dosis wird je nach der Besserung des Allgemeinbefundes und des Blutbildes und auch je nach der Verträglichkeit bei den verschiedenen Kranken durch verschieden lange Zeit eingehalten und dann wird schrittweise wieder bis zu 5 Pillen oder auch bis zur Anfangsdosis zurückgegangen, wobei die Stufen hier ganz nach dem individuellen Bedarfe gewählt werden.

Eine äußerst wichtige Frage ist dabei die nach der zweckmäßigen Herstellung der Pillen, denn nur zu oft bekommt man Pillen zu sehen, welche steinhart sind und in Wasser auch nicht wie erfolderlich innerhalb 10 bis längstens 15 Minuten bröckelig zerfallen. Bei solchen Pillen ist immer zu fürchten, daß sie auch im Verdauungstrakte nicht zum Zerfall gelangen und dann unausgenützt oder nur zum Teile ausgenützt wieder mit dem Stuhle abgehen. Um also eine verläßliche Wirkung zu erzielen, dürfen nur möglichst weiche und vor allem in Flüssigkeit prompt zerfallende Eisenpillen verwendet werden; und diese Bedingungen erfüllen in der verläßlichsten Weise die möglichst frisch mit Glyzerin und Tragacantha hergestellten Pillen. Der Apotheker kann ja die mit Glyzerin angemachte Tragacanthamasse vorrätig haben, soll aber die Pillen selbst frisch bereiten. Um in dieser Hinsicht sicher zu gehen, wird es wohl immer am besten sein, mit einem bestimmten Apotheker eine diesbezügliche Verabredung zu treffen und Ihre Pillen nur von einem Apotheker, der sich zu solcher Ausführung bereit erklärt hat, herstellen zu lassen.

Die spezielle Vorschrift für unsere oben erwähnten Pillen nach diesen Grundsätzen wäre also folgende:

Rp. Ferri oxalici oxydulati . . . 2.50
Natrii arsenicosi 0.025
Extracti nucis vomicae . . . 0.50
Glycerini et Tragacanthae . . q. s.
ut fiant p i l. m o l l e s no L.
DS: 3—6 Pillen täglich ansteigend und wieder absteigend zu nehmen.

Eine solche Pille enthält also 0.05 Ferrum oxalicum, gleich 0.015 metallisches Eisen und ½ mg Natr. arsenicos. neben 0.01 Extr. nucis vomicae. — Vertragen werden die Pillen geradezu ausnahmslos vorzüglich, ohne die geringsten Beschwerden. Was die Dauer ihrer Darreichung betrifft, so wird es bei einer mittelschweren oder schweren Chlorose im allgemeinen 5—6 Wochen notwendig sein, sie beizubehalten, von welcher Zeit etwa 2 Wochen auf den Anstieg, 2—3 Wochen auf die Höchstdosis und 1—2 Wochen auf den Abstieg bis zu 5 oder 3 Pillen pro die zu rechnen sind. Während dieser Zeit dürfte es in den meisten Fällen gelungen sein, die Erythrozytenzahl so wesentlich zu heben, daß sie der Norm schon nahekommt; dann ist das Arsen überflüssig geworden, auch der Brechnußextrakt wird jetzt keinen Zweck mehr haben, und ich gehe dann unmittelbar anschließend zu einfachen Eisenpillen über, indem ich verschreibe:

Rp.

Ferri oxalici oxydulati 2.50
Glycerini et Tragacanthae (Massae Tragac.) . q. s.
ut fiant pilul. molles no L.

Von diesen Pillen lasse ich also anfänglich 3—5 Stück täglich nehmen und steige entweder noch einmal oder gehe weiter zurück, je nach dem Verlaufe des einzelnen Falles. Das wird je nach dem Erfolge auch noch 3—4 Wochen dauern, so daß die erste Arsen-Eisenkur im ganzen mindestens 8 Wochen, zumeist aber 10—12 Wochen in Anspruch nimmt.

Regelmäßig wird auch durch eine so lange Kur noch keine vollständige Heilung des Krankheitsbildes erzielt sein. Dann mache ich aber trotzdem jedenfalls mit der energischen Eisendarreichung eine Pause. Die Kranken werden unter möglichst günstige sanitäre Verhältnisse gebracht, auf das Land oder in einen Kurort, pflegen dort der Ruhe, trinken vielleicht eine Stahlquelle, gebrauchen leichte hydropathische Prozeduren (Abreibungen, Kohlensäurebäder), kurzum sie pflegen sich, wie es ihnen ihre Verhältnisse gestatten. Ist nach 1—2 Monaten noch ein deutlicher chlorotischer Befund, wenn auch geringster Stärke vorhanden, so kann eine neuerliche milde Eisenkur mit dem zuerst gebrauchten oder mit einem der später anzuführenden Präparate Platz greifen. Sämtliche Eisenkuren werden ohne Unterbrechung, namentlich

auch während der etwa eintretenden Menstruation weitergeführt. Nur wesentliche und sicher mit der Kur zusammenhängende Magen- oder Darmstörungen können eine Unterbrechung oder Umänderung rechtfertigen.

Handelt es sich von vorneherein um eine leichte Form der Bleichsucht mit normaler oder nur relativ wenig herabgesetzter Erythrozytenzahl, so bleibt das Arsen überhaupt weg und ich beginne mit 3 Pillen von je 0.05 Ferrum oxalicum, steige in Stufen von je 3—5 Tagen auf etwa 6 Pillen, bleibe auf der Höhe, bis die Erythrozytenzahl ganz normal geworden ist und der Haemoglobingehalt sich wesentlich gehoben hat, dann erst wird in Stufen von je einer Woche wieder auf 5, 4 und 3 Pillen zurückgegangen und die letztere Dosis solange beibehalten, als überhaupt eine Eisenmedikation am Platze erscheint.

Das wäre so ein Durchschnittsbeispiel, wie ich eine Chlorose im Spitale oder auch privat behandle. Es ist selbstverständlich, daß die dabei schon früher angegebenen Grundsätze in Bezug auf Ruhe und Diätetik strenge eingehalten werden. Als sehr wichtig möchte ich noch die Sorge für eine regelmäßige und ausgiebige Stuhlentleerung hervorheben, da der Stuhlgang namentlich bei bettlägerigen Kranken unter der Eisenmedikation manchmal leidet. Ich ziehe es aber gewöhnlich vor, entweder Irrigationen oder ein separates Abführmittel zu geben, anstatt schon die Eisenpillen mit einem solchen zu belasten. — Geradeso vorteilhaft wie in Pillen können Sie übrigens das Ferrum oxalicum auch in Pulvern zu 0.10 g, am besten mit Sacch. lactis verschreiben und nach den Mahlzeiten in Oblaten nehmen lassen; Sie würden dann mit zwei Pulvern beginnen und bis zu 4 aufsteigen, dann wieder zurückgehen, ganz wie mit den Pillen.

Blaud'sche Pillen.

Der angeführte ist nun ganz gewiß nicht der allein seligmachende Weg der Chlorosebehandlung, sondern nur einer der unendlich vielen, die in gleicher Weise bei einfach zweckmäßiger Durchführung zum gewünschten und erreichbaren Ziele führen. Vor allem können Sie natürlich ebensogut wie die Pillen aus Eisenoxalat die alten und bei uns in Österreich und in Deutschland offizinellen Blaud'schen Pillen verwenden, in denen durch Wechselwirkung von Ferrum sulfuricum und Kalium oder eventuell auch Natrium carbonicum als wirksamer Bestandteil Eisenoxydulkarbonat

entsteht. Nur muß ich Sie darauf aufmerksam machen, daß die offizinellen Pillen, wenigstens die österreichischen, recht bald hart werden, wobei aber ihre Löslichkeit eine relativ gute bleibt. Auch ist der Eisengehalt der Pillen ein verschiedener: jene des deutschen Arzneibuches enthalten 9.0 g Ferrum sulfuricum auf 100 Pillen, die der jetzt geltenden österreichischen Pharmakopöe aber nur 10.0 g auf 200 Pillen; die ersteren haben also einen Gehalt von beinahe 0.02, die letzteren von nur 0.01 g metallischen Eisens pro Pille. Dementsprechend werden Sie von ersteren 3—6, von letzteren 5—10—12 Stück pro die verabreichen. — Wenn auch diese Pillen, soferne nur ihr Zerfallen im Wasser nicht gelitten hat, durchaus brauchbar sind, so erscheinen mir doch gleichzeitig weiche Pillen noch immer als zweckmäßiger und ich würde es daher vorziehen, auch die Blaud'schen Pillen mit Glyzerin und Tragacantha anmachen zu lassen, etwa nach der Formel:

Rp. Ferri sulfurici
Kalii carbonici . . . . aa 10.0
Massae Tragacanthae . . . . q. s. (2.0)
ut fiant pil. no C.

Von diesen auch nach Wochen noch leicht zerdrückbaren grünlichbraun aussehenden Pillen wären bei einem Gehalte von rund 0.02 g metallischen Eisens 3—6 Stück täglich zu geben. — Ein etwas komplizierteres Rezept, das den gleichen Erfolg verbürgt, hat Lenhartz*) angegeben; es lautet:

Rp. Ferri sulfur. 12.0
Sacchari
Glycerini . . . . aa 4.0
Kalii carbonici
Natrii carbonici . . . . aa 6.0

werden der Reihe nach gut gemischt, mit 7.5 g Wasser angerührt und auf das Dampfbad gebracht. Nach 2—3 tägigem Stehen auf dem Dampfbade wird eine Mischung von

Magnes. ustae . . . . 1.0 mit
Rad. Althaeae 2.0

zugesetzt, und daraus werden 100 Pillen hergestellt.

---

*) Verhandlungen des 26. Kongresses f. inn. Mediz., Wiesbaden, 1909.

Lenhartz betont, daß sich diese Pillen 3—4, ja 6 Wochen weich erhalten und selbst bei Magengeschwüren gut vertragen werden. Jede Pille enthält etwas mehr als 0.02 g metallisches Eisen, wir werden also anfänglich die Dosis mit 3 Stück bemessen und dann bis zur doppelten Anzahl steigen. — Angenehm ist jedenfalls bei den Blaud'schen Pillen ihre leicht abführende Wirkung, welche zum mindesten einer Verstopfung entgegenarbeitet.

Ferrum reductum und ferrum lacticum.

Ebenso kann man das altehrwürdige Ferrum hydrogenio reductum verwenden, entweder in Pulvern von 0.03 bis 0.05 mit irgend einem Elaeosaccharum dreimal täglich, oder in gleich gehaltreichen Pillen; oder das Ferrum lacticum oxydulatum in Pillen zu 0.05, von denen Sie aber, da das Präparat nur 20% Eisen enthält, an- und absteigend 6—10—15 Pillen pro die verabreichen müssen.

Flüssige anorganische Eisenpräparate.

Wollen Sie selbst ein Präparat in flüssiger Form anwenden, oder ist dies der Herzenswunsch einer Patientin, so kommen in erster Linie die verschiedenen aromatischen Lösungen von Eisensaccharat in Betracht. Wir haben in Österreich ein ganz zweckmäßiges Präparat dieser Art in Form der Tinctura ferri aromatica (Praescriptio Viennensis), deren Gehalt an Eisenzucker etwa 0.3‰ metallischem Eisen entspricht; demgemäß sind 2—4 Likörgläschen zu 20 g täglich zu nehmen. Gehaltreicher ist Hells aromatischer flüssiger Eisenzucker, mit etwa 1% Eisen; demnach in der Dosis von 2—4 Kaffee- bis Eßlöffeln zu nehmen. Als wohlschmeckend empfiehlt sich die neutrales Eisensaccharat enthaltende Tinctura ferri Athenstaedt, mit etwa 0.2% metallischem Eisen (also 2—3—4 Likörgläschen täglich), und ebenso wie diese schmackhaft und gut verträglich ist das Haematicum Glausch, eine aromatische Lösung von milchsaurem Eisensaccharat, die in gleicher Dosis wie das zuletzt genannte Präparat gegeben werden kann. Weniger empfehlen könnte ich Ihnen wegen schlechten Geschmackes und minder guter Verträglichkeit die ebenfalls viel verordnete Tinctura malatis ferri, welche 7—8% Eisen enthält und deshalb in kleinerer Menge, am besten vermischt mit Tinctura amara oder Tinctura aurantii zu gleichen Teilen in der Dosis von dreimal täglich ½ bis 1 Teelöffel genommen wird. — Im übrigen werden Sie bei Verwendung dieser flüssigen Eisen-

präparate dieselben allgemeinen Grundsätze anwenden wie beim Gebrauche von Eisen in Pulvern oder in Plilen.

Manche Autoren, so vor allem Arneth, sind für ganz außerordentlich große Eisendosen, welche über das bisher angegebene Ausmaß weit hinausgehen. Auch ich meine, daß man den Organismus mit einem großen Eisenüberschuß förmlich überschwemmen soll; aber dazu sind doch gewiß die von Arneth verwendeten Riesendosen von 0.75—0.9 g Ferrum reductum pro die nicht erforderlich, wenn man bedenkt, daß für den erwachsenen Menschen etwa 0.02 g Eisen das tägliche Bedürfnis darstellt und daß dieses überreichlich durch die verabreichte Nahrung allein gedeckt wird. Alles, was medikamentös zugeführt wird, ist also Überschuß, und nach meinen Erfahrungen findet man mit den von mir empfohlenen, gegenüber Arneth und selbst Ortner sehr bescheidenen Dosen für gewöhnlich sein Auskommen. Gewiß aber ist es berechtigt, in einem Falle, wo die mittleren Dosen sich als unwirksam erweisen, aber gut vertragen werden, den Versuch mit einer Steigerung auf das Doppelte zu machen. Ich würde dies noch immer den Experimenten mit Aderlaß und Schwitzbädern weitaus vorziehen — aber ich habe selbst zu einem solchen Versuche bei vielen schweren Chlorosen bisher nie die Nötigung gesehen.

Noch muß ich Sie darauf aufmerksam machen, daß Sie alle Eisenpräparate stets unmittelbar nach dem Essen geben sollen, und daß bei den betreffenden Mahlzeiten selbst Gerbsäure enthaltende Speisen und Getränke zu vermeiden sind, weil sich sonst tintenartige gerbsaure Eisenverbindungen bilden, die den Magen belästigen und, wenn sie schon im Munde entstehen, die Zähne schwärzen. Um dieses letztere zu vermeiden, werden ja flüssige Eisenpräparate am besten durch ein Glasröhrchen genommen und müssen sonst nach jedesmaligem Gebrauche die Zähne gründlich gereinigt werden. Eine wirkliche Schädigung der Zahnsubstanz durch Eisenpräparate dürfte nicht vorkommen, obwohl diese Frage noch nicht vollkommen aufgeklärt ist.

β) Organische Eisenpräparate.

Und nun wollen wir mit kurzen Worten auch die organischen Eisenpräparate, unter welchem Namen man eigentlich nur Eisen-Eiweißverbindungen versteht, zur Besprechung bringen. Die Bindung des Eisens in solchen Präparaten ist eine sehr verschieden feste. Es gibt eine Gruppe,

welche den anorganischen Eisensalzen noch insoferne ziemlich nahesteht, als aus ihnen wenigstens durch lange Einwirkung von Schwefelammonium Schwefeleisen niedergeschlagen werden kann, und auch insoferne, als die Salzsäure des Magens sie entweder rasch oder doch bei längerer Einwirkung bereits in einfache Eisensalze überführt. Hieher gehören die einfachen Eisenalbuminate und Eisenpeptonate sowie das Ferratin, während die Eisenverbindungen der pflanzlichen Nahrung eine viel festere Bindung des Eisens aufweisen (nach v. Noorden Eisen-Nukleoalbumine), so daß sie durch chemische Agenzien entweder gar nicht oder erst nach langer Einwirkung angegriffen werden. Innerhalb der Dünndarmschleimhaut scheinen aber (s. o.) auch diese Verbindungen abgebaut und der Schwefelammonreaktion zugänglich gemacht zu werden. Ob also die Festigkeit der Eisenverbindung in einem organischen Präparate für die Art der Umgestaltung während der Resorption und für die Art der Verwendung im Organismus überhaupt von Bedeutung ist, bleibt vorläufig dahingestellt; ein wesentlicher Unterschied dürfte aber wohl nicht bestehen. Von mancher Seite wird indes auf Grund experimenteller Beobachtungen behauptet, daß die pflanzlichen Eisenverbindungen leichter zur Haemoglobinbildung herangezogen werden, daß hingegen die anorganischen und die lockeren organischen Eisenverbindungen als stärkere Reizmittel wirken, aber entweder gar nicht oder nur bei sonstigem Eisenmangel zur Haemoglobinbildung dienen. Nach klinischen Beobachtungen scheint es jedenfalls Tatsache zu sein, daß die Präparate der ersteren Art nur in ganz besonders großem Überschusse deutlich wirksam sind und namentlich nur dann, wenn die Nahrung abnorm eisenarm ist, die Präparate der letzteren Art aber schon in geringer Menge und auch bei normal eisenhaltiger Kost. Aus Vorsicht würde ich Ihnen deshalb empfehlen, feste organische Eisenverbindungen, wenn überhaupt, so nur bei den entweder von Anfang an leichteren Fällen oder aber bei schwereren erst nach wesentlicher, bereits unter der Wirkung anorganischer oder lockergebundener organischer Präparate erzielter Besserung gewissermaßen zur Behebung der letzten Mängel zu geben.

Ferratin.

Praktisch in Verwendung gezogen habe ich von organischen Eisenpräparaten eigentlich überhaupt nur zwei: in

früheren Jahren öfters das lockergebundene Schmiedeberg'sche Ferratin, das in Pulverform zu 0.5 g dreibis viermal täglich gegeben werden mag (es enthält 6—7% Eisen), in neuester Zeit einigemale mit auffallend gutem Erfolge das anscheinend festgebundene französische Pflanzeneisenpräparat Ferroplasma*), das aus Rumex obtusifolius hergestellt wird und ebenfalls rund 6% Eisen enthält. Man gibt es in den fertig erhältlichen zylindrischen Gelatinekapseln zu 3—6 Stück täglich, oder in den gleichfalls fertigen komprimierten Tabletten in der mindestens doppelten Dosis, also 6—12 Tabletten pro die. Das Präparat ist sehr elegant hergerichtet und dementsprechend teuer, wird aber gut vertragen und scheint auch wirklich guten Nutzen zu bringen. — Von anderer Seite sind eine ganze Anzahl anderer Präparate empfohlen worden. So rühmt v. Noorden das Carniferrin (phosphor-fleischsaures Eisenoxyd) mit 30% metallischem Eisen, von dem also schon 0.5 g pro die in Pulvern eine genügende Dosis darstellt, während Klemperer und Naegeli das Triferrin, ein von Salkowski hergestelltes paranukleinsaures Eisen mit durchschnittlich 21% Eisenoxydgehalt empfehlen. Man gibt es dreimal täglich zu 0.3 g in Pulvern oder Tabletten, oder aber in Form einer Lösung als Triferrol (ca 0.3% Eisen) zu dreimal täglich einen Eßlöffel bis ein Likörglas voll. — Ein mit Nukleinsäure hergestelltes Eisensalz enthält in sehr beträchtlicher Menge (ca 15%) neben organisch gebundenem Arsen das sogenannte Nukleogen, das in Tablettenform dreimal täglich zu zwei Stück genommen wird und von dem Arneth gute Erfolge bei Chlorosen gesehen hat.

Ferroplasma.

Carniferrin.

Triferrin.

Nukleogen.

Hier schließen sich die von verschiedenen Fabriken hergestellten Liquores ferri albuminati oder ferri peptonati an, zum Teile auch mit Zusatz von Mangan, dem man auch eine Reizwirkung auf das Blutbildungssystem zuschreibt. Solche Mischungen sind zum Beispiel der Liquor ferri albuminati Dr. Drees (0.4% Eisen), dann der Liquor ferri albuminati und ferri peptonati (auch mit Mangan) von Helfenberg, von Gude, von Keysser und von Hell, welche je nach ihrem Eisengehalte in den auf den Originalflaschen ersichtlich gemachten Dosen, zumeist

Eisenalbuminate und Peptonate.

*) Pharmacie Vivien. Vertreter in Wien: Haubners Apotheke, I. Bognergasse.

tee- bis eßlöffelweise gegeben werden können. Ich empfehle Ihnen aber alle diese Präparate, wie oben gesagt, nur in ganz leichten Fällen oder gewissermaßen zur Nachbehandlung nach einer ausgiebigen Eisenkur, in welchem Falle Sie dann auch mit relativ kleinen Dosen vorgehen können.

Haemoglobinpräparate.

Ganz widerraten möchte ich Ihnen für eine ernsthafte Chlorosebehandlung die Unzahl von Blut- und Haemoglobinpräparaten, welche unter den verschiedensten Namen allseits angepriesen werden und oftmals noch mit sogenannten Nährpräparaten vereinigt sind, was nur Mißgeschmack und gelegentlich auch eine die Verdauungsorgane belästigende Wirkung, aber keinen reellen Nutzen schaffen kann. Die Herstellung und Anpreisung dieser Präparate geht von der ganz irrigen Annahme aus, daß Blut und Haemoglobin für den menschlichen Organismus besonders leicht resorbierbar sind und in einer für die Blutbildung direkt brauchbaren Form assimiliert werden. Solche Ausführungen auf den Prospekten wirken auf Laien und nicht speziell diesbezüglich erfahrene Ärzte sehr verlockend, sind aber von Grund aus falsch. Denn erstens wird jedes überhaupt resorbierte Eisenpräparat in den Darmzotten sogleich in eine durch Schwefelammon niederschlagbare salzartige Verbindung umgewandelt, zweitens müssen von den an sich sehr eisenarmen Haemoglobinderivaten sehr große Mengen eingeführt werden, um eine praktisch in Betracht kommende Eisenmenge zu liefern, und drittens enthalten alle diese Präparate überhaupt kein wirklich unverändertes Haemoglobin, sondern ausschließlich Umsetzungsprodukte davon, wie durch eine chemische Prüfung nachgewiesen wurde. Dabei ist es natürlich gar nicht so sicher, daß solche Präparate aus Tierblut auch wirklich immer frei sind von schädlichen Zersetzungsprodukten tierischer Eiweißkörper oder selbst von Bakterien und deren Giften. Und wenn wir auch diese Möglichkeit außer acht lassen, so bleibt noch immer die Tatsache, daß wir nur durch große Mengen dieser Präparate eine nennenswerte Quantität von organisch gebundenem Eisen einzuführen vermögen, was wir gewiß viel zweckmäßiger durch eine entsprechend gewählte Kost erreichen: durch Zufuhr von Roggenmehl, Spargel, Spinat, Kopfsalat, Erdbeeren, Stachelbeeren, Äpfeln, Pflaumen, Radieschen oder Linsen, deren Asche durchwegs eisenreich ist und deren Verabreichung für die Patienten

sicherlich angenehmer ist, als die von chemischen Blutpräparationen. Und wenn man schließlich Blut direkt zuführen wollte, so wird man das noch immer schmackhafter und hygienischer in Form einer frischen Blutwurst oder eines schmackhaft zubereiteten Gänseblutes tun können. Wir wissen aber aus Erfahrung, daß selbst davon größere Mengen oftmals schlecht vertragen werden.

Zu den Präparaten dieser Gruppe gehören unter anderen Haemol und Haemogallol in Pulvern und Tabletten, «Haemoglobine» verschiedenster Herkunft in Pulvern, Tabletten oder Pillen, mit verschiedenen Zusätzen (Malzextrakt, Fleischextrakt, Kakao, Lezithin, aber auch mit Jod und Brom, und zum Teile unter vielversprechenden Namen wie: Perdynamin) Sanguinal, Haematogen, Haemalbumin, Haematin-Albumin nach Finsen, Alboferrin und wie sie sonst noch alle heißen mögen. — Ich meine aber, daß meine Vorlesungen keine Reklame für derartige Präparate sein sollen. Für die Chlorosebehandlung kommen sie meines Erachtens überhaupt nicht in Betracht. Wenn Sie das Bedürfnis haben, mögen Sie hie und da eines davon einem Neurastheniker oder einer Neuropathica, die durchaus blutarm sein will, unter entsprechender Suggestivbeeinflussung zum Troste verschreiben, meinetwegen können Sie auch bei einer der Heilung nahen Chlorose eine Kunstpause in der Behandlung mit einem solchen Präparate ausfüllen, soferne es der Kranken nur nicht den Appetit verdirbt; aber im übrigen betrachten Sie sie am besten als nicht in die Anaemiebehandlung gehörig. — Dasselbe gilt von den China-Eisenweinen, unter denen ich wieder die Haematose (ohne Arsen) allen anderen, auch dem vielgebrauchten Serravallo vorziehe; das sind ganz gute Hilfsmittel zur diätetisch-hygienischen Behandlung unterernährter Neurastheniker oder Rekonvaleszenter, aber sie sind nicht geeignet für eine wirkliche Anaemiebehandlung.

China-Eisenweine.

Nun ist aber noch eine praktisch sehr wichtige Frage der Eisentherapie zu besprechen, nämlich der Gebrauch der eisenhaltigen Mineralwässer und der Badekuren an deren Ursprungsorten. Wohl haben diese Kuren anscheinend sehr viel an Bedeutung verloren, aber immerhin müssen wir ihnen Aufmerksamkeit schenken, einerseits weil sozial wohlgestellte Bleichsüchtige vielfach eine große

γ) Eisenhaltige Mineralwässer.

Sehnsucht nach solchen Kuren haben, und andererseits weil es sehr hartnäckige habituelle Chlorosen gibt, bei welchen der Arzt froh ist, auch eine solche Behandlungsmöglichkeit in Erwägung ziehen zu können.

Vor allem muß da festgestellt werden, daß die meisten Eisenwässer nur am Ursprungsorte selbst mit irgendwelcher Aussicht auf Erfolg getrunken werden können, insbesondere die Stahlwässer, die bei überschüssig vorhandener Kohlensäure das Eisen in der Form des doppeltkohlensauren Salzes enthalten, und der alkalisch-salinischen Eisenwässer, welche das Eisen als schwefelsaures Eisenoxydulat enthalten. — Durch den Versandt büßen alle diese Wässer ihre Wirksamkeit größtenteils ein; denn vor allem entweicht beim Versandt die Kohlensäure, dann machen sich chemische Umsetzungen anderer Art geltend, die Eisensalze fallen als unlösliche Verbindungen aus und setzen sich zu Boden. Das überstehende Wasser ist also eigentlich eisenfrei: aber selbst wenn man die Wässer zum Gebrauch umschüttelt, versagen sie die Wirkung, was eben offenbar damit zusammenhängt, daß die Wirkung dieser Wässer überhaupt nur unter besonders günstigen Bedingungen zuwege kommt. Es ist nämlich in ihnen überhaupt nur sehr wenig Eisen enthalten, denn es werden auch bei den großen Mengen, welche man trinkt, kaum mehr als 2—3 cg metallisches Eisen eingeführt. Vielleicht liegt die Erklärung für ihre trotzdem häufig gute Wirkung beim Gebrauch an ihrem Ursprungsorte, wie v. Noorden meint, darin, daß sie eben der großen Verdünnung wegen auf nüchternen Magen, jedenfalls aber bei leerem Magen genommen werden, daß sie deshalb besonders gut resorbiert werden, wozu auch die freie Kohlensäure das ihrige beitragen mag. Als unterstützendes Mittel mögen hiebei die üblichen Stahlbäder vermöge ihres Kohlensäure-, nicht aber ihres Eisen-Gehaltes in Betracht kommen; für Kranke, die daheim keine Ruhe haben, auch das hygienisch zweckmäßige Leben.

c) Bäderbehandlung.

Im allgemeinen kann ich Ihnen nicht raten, eine Chlorose von vorneherein in ein Stahlbad zu schicken, da eine solche Kur immer ungewisser ist, als eine Eisenkur daheim unter günstigen Bedingungen: auch ist sie ja für mittelschwere und schwere Fälle überhaupt nicht zu brauchen. Am meisten eignen sich die Bäder für an sich leichte, aber

hartnäckige Formen habtiueller Chlorose, wie sie ja hie und da zur Beobachtung gelangen, oder zur Nachbehandlung von medikamentös beinahe geheilten Fällen. Ich brauche Ihnen als Vertreter der Stahlbrunnen nur Pyrmont in Waldeck, Schwalbach in Nassau, Cudowa in Preußisch-Schlesien oder das idyllisch gelegene Karlsbrunn in Österreichisch-Schlesien, dann St. Moritz im Engadin und Spaa in Belgien zu nennen, und als Vertreter der alkalisch-salinischen Eisensäuerlinge das vielgepriesene Franzensbad in Böhmen, Elster in Sachsen und Tarasp im unteren Engadin. — Die außer Eisen auch reichlich Arsen enthaltenden Wässer von Levico und Roncegno kommen nur unter den gleichen Bedingungen wie die reinen Eisenbrunnen in Betracht und werden speziell bei Chlorosen viel weniger in Verwendung gebracht; denn ihr Hauptagens ist das Arsen, nicht das Eisen.

Damit wären diejenigen Formen der Eisenbehandlung, welche beinahe ausschließlich in Betracht kommen, wohl genügend durchgesprochen. Es wird nur selten ein Fall vorkommen, in welchem Sie mit den angeführten Maßnahmen in hygienisch-diätetischer Hinsicht und in medikamentöser (Eisen- und Eisen-Arsen-) Behandlung nicht das Auslangen finden. Aber schließlich muß man auch mit Fällen rechnen, welche z. B. das Eisen in keiner Form bei stomachaler Einführung vertragen, und mit solchen, welche trotz aller Eisen- und Eisen-Arsenmedikation und der vernünftigsten hygienisch-diätetischen Maßregeln nicht ausheilen wollen.

d) Subkutane Eisen- und Eisen-Arsendarreichung.

Im ersteren Falle kann man nach Quinckes Vorschlägen auch einen Versuch mit subkutaner Eisendarreichung machen. Quincke empfiehlt dafür die Verwendung einer 5%igen Lösung von Ferrum citricum und gibt täglich 0.05 bis 0.10 g dieses Salzes subkutan. In der Form zweckmäßig ist gewiß ein aus dem Laboratorium Clin in Paris stammendes Eisen-Arsenpräparat, das Marsyl, kakodylsaures Eisenoxydul, das in sterilen Tuben zu 1 cm^3 für subkutane Injektion erhältlich ist. Eine Tube enthält 0.05 g Marsyl, wovon aber nur etwas mehr als der dritte Teil Eisen ist. Als mittlere Dosis wird eine Injektion zu 1 cm^3 täglich angegeben. Eigene Erfahrungen über subkutane Eisenbehandlungen fehlen mir.

e) Nochmals Arsen, Aderlaß und Schwitzbäder.

Nachdem ich sohin die Besprechung der Eisenbehandlung als abgeschlossen betrachten kann, erübrigt mir noch, mit einigen Worten neuerlich des Arsens zu gedenken, auf dessen Gebrauch ich ja schon im Laufe der Erörterungen über das Eisen hingewiesen habe. Ich gebe Arsen bei Chlorosen nie allein, sondern immer nur in schweren Fällen als Zusatz zur Eisenmedikation in einer der schon früher angeführten Formen: als Arsenhaematose oder als Zusatz von Natrium arsenicosum zu den am meisten geliebten Ferrum-oxalicum-Pillen. Ich vermeide auch so große Dosen, wie sie v. Noorden empfiehlt (bis 8 mg pro die und selbst das Doppelte), und beschränke die Darreichung meiner mäßigen Dosen, welche über 3 bis höchstens 4 mg pro die nicht hinausgehen, auf 6—8 Wochen. — Es sind naturgemäß auch andere Medikationen als die von mir gebrauchten zulässig und sicher auch zweckmäßig, so der Gebrauch von Nukleogen oder von Marsyl, das auch innerlich in Perlen (2—8 Stück täglich) oder in Tropfen (10—20 gtt zweimal täglich nach den Mahlzeiten) gegeben werden kann. Neuerlich wird auch die früher erwähnte Tinct. ferri Athenstädt mit einem Arsenzusatze (0.004 g As_2O_3 auf 100 cm^3) hergestellt und kann auch in dieser Form als zweckmäßiges Präparat empfohlen werden. Weitere Erörterungen über die Frage der Arsenbehandlung sind wohl überflüssig.

Ganz zum Schlusse aber komme ich noch einmal auf die früher als «Maßnahmen der Verzweiflung» bezeichneten Verfahren zurück, auf den Aderlaß und die Schwitzbäder. Über beide stehen mir bislang keine eigenen Erfahrungen zu Gebote, weil ich noch nie in der unangenehmen Lage war, ihrer zu bedürfen. Ich kann also nur sagen, was darüber berichtet wird. Ortner empfiehlt den Aderlaß nicht und erklärt, er würde ihn nur so anwenden, daß kleine Blutmengen, etwa 50—100 cm^3, wenn nötig zwei- oder dreimal in Pausen von 4—8 Wochen entnommen werden.

Die Schwitzbäder werden von ihren Verfechtern entweder in Form von Heißluftbädern im Bette, oder von elektrischen Glühlichtbädern, oder auch in Form von heißen Moorbädern, z. B. in Franzensbad, zur Anwendung gebracht. L. Steinsberg behauptet*), daß gerade die heißen

*) Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 15.

Eisen-Moorbäder von Franzensbad «ein fast heroisches Mittel gegen die Chlorose» darstellen. Er habe günstige Erfahrungen in einer großen Reihe von Fällen oft schwerster Art gesammelt und empfiehlt sie deshalb außerordentlich warm. Er gibt in der Woche 2—3—4 Moorbäder von 8—20 Minuten Dauer und von einer Temperatur von 38—39° C und läßt kurz nachschwitzen. Die Kur dauert 5—6 Wochen und es werden 15—20 Moorbäder gebraucht. Ich führe diese Mitteilungen an, muß aber nur bemerken, daß jedenfalls nur Chlorotische mit einem sehr widerstandsfähigen Nervensystem und gewiß nicht schwere Fälle einer solchen strapaziösen Behandlung gewachsen sein können. Eine wirklich schwere Chlorose würde ein solches Vorgehen wohl als eine unerträgliche Mißhandlung empfinden. Nach den kritischen Untersuchungen von W a n d e l können wir immerhin annehmen, daß Schwitzbäder imstande sind, anregend auf die Erythrozytenbildung zu wirken, während die Haemoglobinbildung durch sie kaum gefördert wird. Da auf der anderen Seite das Eisen gerade die Haemoglobinsynthese begünstigt, so dürfte einer Vereinigung von Eisendarreichung mit Schwitzbädern und folgenden kühlen Abgießungen etwa eine gleiche Wirkung zuzuschreiben sein wie einer kombinierten Eisen-Arsenbehandlung, und es ist immerhin berechtigt, in hartnäckigen Fällen mit einer solchen kombinierten Behandlung einen Versuch zu machen. Allerdings würde ich die Schwitzbäder in allen halbwegs schweren Fällen nur im Bette oder doch unter den allerschonendsten äußeren Bedingungen im Krankenzimmer selbst durchführen und nur bei leichteren aber hartnäckigen Fällen ein Vorgehen ähnlich dem, wie es S t e i n s b e r g gebraucht, empfehlen.

f) Organotherapeutische und serotherapeutische Versuche.

Endlich möchte ich nun der Vollständigkeit halber erwähnen, daß auch bei der Chlorose von verschiedenen Seiten o r g a n o t h e r a p e u t i s c h e Versuche mit Eierstockextrakten und Ovarintabletten gemacht wurden, manchmal anscheinend mit einem gewissen Erfolge, sehr häufig ohne ihn. Mir erscheint das Fehlen der Erfolge als ganz natürlich. Wenn es auch B r e u e r und v. S e i l l e r gelungen ist, durch Ovariektomie bei heranwachsenden weiblichen Tieren eine nur auf die Entfernung der Eierstöcke zurückzuführende Anaemie zu erzeugen, welche bei erwachsenen Tieren ausblieb, so ist das doch keine Chlorose, da Erythrozyten- und Haemo-

globinwerte miteinander parallel gingen. Und auch aus den allgemeinen Besprechungen über die Pathogenese der Bleichsucht geht hervor, daß eine Störung der inneren Sekretion der Eierstöcke bezw. der Keimdrüsen zwar den Anstoß zur Entstehung der Bleichsucht geben müsse, daß aber sie allein noch keine Chlorose macht, sondern daß dazu die Mitwirkung einer Störung anderer innerer Sekretionen gehören müsse, über die wir noch nichts Näheres wissen. Die Organtherapie wird also noch warten müssen, bis wir einen klareren Einblick in das Räderwerk der Chlorosegrundlagen besitzen werden.

Aber auch die Serotherapie hat sich in neuester Zeit der Chlorose bemächtigt. Déléarde und Paquet*) berichten über günstige Ergebnisse ihrer Versuche mit teils subkutaner, teils stomachaler Einverleibung von Diphtherie- und Tetanusserum bei Chlorosen und geben an, daß die Raschheit der Wirkung jener des Eisens und des Arsens überlegen sei. Sie führen die Wirkung darauf zurück, daß die serumliefernden Pferde infolge der Vorbehandlung mit wiederholten Aderlässen ein aktives «Haemopoetin» gebildet haben, welches nun auch auf den Organismus der Chlorotischen blutbildunganregend wirkt. Sie haben nicht nur bei Bleichsucht, sondern namentlich auch bei Blutungsanaemien sehr gute Erfolge gesehen und scheinen die interne Verabreichung des Serums wegen der sicheren Vermeidung von Erscheinungen der Anaphylaxie vorzuziehen, haben übrigens auch bei Injektionen nie schlechte Erfolge gesehen. Sie verabreichen entweder 2—3 Injektionen von je 10 cm^3 im Verlaufe von 2—3 Wochen subkutan, oder sie lassen die Kranken 4 Tage nacheinander bei möglichst leerem Magen je 10 cm^3 Serum allein oder mit etwas Wasser gemischt trinken und wiederholen diese Darreichung nach einer Pause von 20 Tagen ein zweites- und letztesmal. Eine andere Behandlung sei überflüssig. — Jedenfalls dürfte die interne Serumdarreichung unschädlich sein.

Damit können wir nun das wider Erwarten sehr ausführlich geratene Kapitel über die Bleichsucht abschließen.

---

*) Echo méd. du Nord, Ref. Fol. haemat. Bd. 9, Heft 3.

Blutgiftanaemien und Haemoglobinurie.

33. Vorlesung.

(Experimentelles und Klinisches über Blutgiftanaemien. — Toxin-Haemolyse. Paroxysmale und Schwangerschafts-Haemoglobinurie.)

Wir wenden uns nunmehr, meine Herren, einer ganz anderen Gruppe von Anaemien zu, welche nicht minder umfangreich und praktisch bedeutungsvoll ist als die bisher beschriebenen Gruppen, aber noch um ein bedeutendes theoretisch komplizierter: jener Gruppe, bei welcher die anaemischen Befunde durch einen primär gesteigerten Blutverbrauch oder Blutzerfall innerhalb des Körpers bedingt sind. Diese haemophthisischen und haemolytischen Anaemien lassen sich wieder zwanglos in zwei Gruppen teilen, je nachdem, ob die blutzerstörende Schädlichkeit von außen als fremder Körper in den Organismus eingebracht wird, oder ob sie vom Organismus selbst oder doch in ihm und unter seiner Mitwirkung erzeugt wird; darnach können wir exogene und endogene haemolytische Anaemien unterscheiden.

Die weitaus größere praktische und theoretische Bedeutung kommt zwar den endogenen zu, wir müssen uns aber doch zuvor mit den exogenen beschäftigen, da hier die Verhältnisse bezüglich der Ätiologie und Pathogenese viel klarer liegen, weil diese Formen der experimentellen Forschung besser zugänglich sind und weil die bei dieser Erforschung gewonnenen Tatsachen und Erfahrungen uns für das Verständnis der endogenen Formen von größter

Wichtigkeit und zum Teile einfach unerläßlich sind. Wir wollen uns also in dieser Vorlesung zunächst mit der Frage der sogenannten «Blutgiftanaemien» beschäftigen.

Die Blutgiftanaemien.

I. Wirkungsmechanismus der Blutgifte.

Was für Körper wir unter der Bezeichnung «Blutgifte» zu verstehen haben, ist schon oben bei Anlaß der allgemeinen Besprechung der anaemischen Zustände auseinandergesetzt worden und es wurde auch dort eine Einteilung dieser Giftstoffe in Bezug auf die Art ihrer Einwirkung auf das Blut gegeben. Ich brauche also hier auf diese Dinge im Zusammenhange nicht mehr einzugehen, sondern werde nur im Verlaufe der Darstellung einzelnes aus dem schon Gesagten, soweit es zum unmittelbaren Verständnis notwendig ist, wiederholen. Zunächst wird uns alsbald die Frage beschäftigen müssen, ob es möglich ist, eine Trennung zwischen Giftwirkung auf das Haemoglobin der roten Blutkörperchen als solches und Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen als ganze zu machen oder nicht. Eine solche Trennung ist nun tatsächlich möglich bezüglich jener Gifte, welche direkte chemische Verbindungen mit dem Haemoglobin eingehen, indem sie sich selbst an die Stelle des sonst beim respiratorischen Gaswechsel eintretenden Sauerstoffes setzen; Gifte dieser Art sind das Kohlenoxyd (mit Einschluß des Leuchtgases) und die Blausäure, außerdem Schwefelwasserstoff und Stickoxyd, doch sind die beiden letzteren praktisch so gut wie ganz bedeutungslos. Bezüglich aller anderen als Blutgifte zu bezeichnenden Körper ist es aber nicht möglich, eine strenge Trennung zwischen der Wirkung auf das Haemoglobin und auf den übrigen Zelleib der Erythrozyten zu machen, wenn auch die Schädigung beider regelmäßig nicht im gleichen Ausmaße erfolgt. Häufig ist es so, daß einerseits das Oxyhaemoglobin unter der Einwirkung des Giftstoffes in Methaemoglobin umgewandelt wird, welches sich bekanntermaßen bei gleichem Sauerstoffgehalte durch eine für den Gasaustausch in den Geweben zu feste Sauerstoffbindung und makroskopisch durch eine sepiabraune Farbe von dem Oxyhaemoglobin unterscheidet, und daß auf der anderen Seite ein mehr oder minder vollständiger Übertritt

des veränderten Blutfarbstoffes aus den Zellen in das Plasma erfolgt, wobei die Erythrozyten ihre Form entweder behalten und zu den sogenannten «Blutschatten» werden oder aber der Zertrümmerung verfallen. Alle diese Vorgänge können sich je nach der Stärke der Giftwirkung und nach ihrer besonderen Art miteinander kombinieren, sind aber nicht so strenge von einander getrennt, daß man darnach eine weitere Teilung der Blutgifte durchzuführen vermöchte; insbesondere scheint häufig bei dem gleichen Giftstoff ein beträchtlicher Unterschied in der Mechanik seiner Wirkung je nach der Größe der eingeführten Dosis zu bestehen. Während bei Einwirkung großer Dosen etwa alle angeführten Veränderungen in der Kreislaufbahn selbst vor sich gehen, kann es geschehen, daß bei Einwirkung kleiner Giftmengen in der Gefäßbahn kaum merkliche Veränderungen an den roten Blutkörperchen und dem Blutfarbstoffe stattfinden, während doch ein sehr beträchtlicher Teil der Erythrozyten durch das Gift soweit geschädigt wird, daß sie einem abnorm raschen, vorzeitigen Abbau in den hiefür bestimmten Organen unterliegen. Dabei wird das zellige Substrat der Erythrozyten der allgemeinen Anschauung nach hauptsächlich in der Milz, der Blutfarbstoff aber hauptsächlich in der Leber verarbeitet. Bei den mittleren Graden der Giftwirkung scheinen häufig intra- und extravasaler Erythrozytenabbau nebeneinander in bedeutungsvollem Ausmaße zu bestehen, und so kann sich das Bild im einzelnen je nach Art und Stärke der Giftwirkung und wohl auch je nach der individuellen Widerstandskraft des betroffenen Organismus innerhalb weiter Grenzen verschieden gestalten.

*

II. Experimentelle Studien.

Nach diesen ganz allgemein gehaltenen einleitenden Ausführungen erscheint es mir als das zweckmäßigste, zunächst die zahlreichen und äußerst lehrreichen experimentellen Erfahrungen über die Blutgiftanaemien zu besprechen.

1) Ältere Arbeiten.

Experimentelle Untersuchungen, welche für unsere Zwekke von Belang sind, wurden zuerst in den Jahren 1882—1884 von Stadelmann*), Afanassjew**) und Ponfick***) veröffentlicht. Die erstgenannten beiden Autoren

*) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 16. (1882—1883).
**) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 6, 1883.
***) Verhandlungen des 2. Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden, 1883.

stellten durch Vergiftungsversuche mit Arsenwasserstoff und Toluylendiamin fest, daß hiebei primär ein Zerfall roter Blutkörperchen erfolgt und daß erst sekundär als Folgeerscheinung und klinischer Ausdruck dieses Vorganges einerseits Ikterus und andererseits Haemoglobinurie zustande kommt. Ponfick kam einen Schritt weiter, indem er feststellte, daß eine Haemoglobinaemie, kenntlich durch den Austritt von Blutfarbstoff in das Plasma und das Vorkommen von «Blutschatten» (von ihm rührt dieser Name) und von Erythrozytentrümmern im Blute auch zustande kommen und bestehen könne, ohne sich durch Ikterus oder Haemoglobinurie zu äußern. Im Anschluß an diese Versuche erzeugte dann Silbermann*) als erster durch wiederholte Einspritzung von blutzerstörenden Giftstoffen in relativ kleiner Dosis bei Hunden und Kaninchen eine längerdauernde Anaemie, in deren klinischem und haematologischem Bilde er viele Ähnlichkeiten mit der perniziösen Anaemie zu erkennen glaubte. Er erzielte durch seine Versuche im Blute die Bildung von Makro-, Mikro- und Poikilozyten und klinisch eine Anaemie, gelegentlich mit leichtem Skleralikterus, mit Herzgeräuschen, mit vielfachen durch Kapillarembolien hervorgerufenen Haut-, Netzhaut- und Schleimhautblutungen, mitunter mit ausgebreiteteren Gefäßthrombosen, mit fettiger Degeneration der Leber, des Herzmuskels und der Nierenepithelien, manchmal auch mit Milztumor und mit einer Vermehrung der kernhaltigen Erythrozyten im Knochenmarke.

Die Analogisierung dieser experimentell erzeugten anaemischen Befunde mit der perniziösen Anaemie des Menschen stieß auf mannigfachen Widerspruch, und insbesondere lehnte sich Ehrlich**) gegen sie auf. Auch er konnte durch Blutgifte bei Mäusen chronische Anaemie erzeugen, findet aber andere morphologische Charaktere im Blute als bei der Perniziosa. Ein gemeinsames Kennzeichen der Blutgiftanaemien sei vor allem das Auftreten der sogenannten «haemoglobinaemischen Innenkörper», kleiner, intensiv färbbarer körniger Bildungen in oder an den sonst entweder unverändert erhaltenen oder bei stärkerer Giftwirkung auch teilweise oder selbst völlig ihres Farbstoffes beraubten Erythrozyten. Möglicherweise enthalten diese Innenkörper, welche

*) Berl. klin. Wochenschr., 1886, Nr. 29. u. 30.

**) XI. Kongreß f. innere Medizin, 1892. Wiesbaden, Bergmann.

vor Ehrlich auch Heinz[1]) beschrieben hatte, Haemoglobin in veränderter Form . Auf einen weiteren Unterschied zwischen derartigen Blutgiftanaemien und der Perniziosa wies zuerst Marchand[2]) hin, welcher bei der Einwirkung chlorsaurer Salze eine Leukozytenvermehrung feststellen konnte. Den gleichen Befund erhoben später geradezu alle Experimentatoren bei den Giftanaemien verschiedensten Ursprungs.

Trotz dieser abweichenden Befunde trat immer wieder das Bestreben hervor, nach Analogien in den Blutbildern der Giftanaemien und jenem der Perniziosa zu forschen, weil inzwischen die Auffassung herrschend geworden war, daß auch die letztere durch einen gesteigerten Blutzerfall zustande kommen müsse. Bignami und Dionisi[3]) fanden nun zwar im Blute bei chronischer Pyrodinvergiftung von Hunden kernhaltige Erythrozyten, aber ausschließlich solche von normoblastischem Typus, jedoch keine Megaloblasten und auch im Markgewebe keine megaloblastische Degeneration, welche beiden Befunde kurz vorher Ehrlich als haematologische Kennzeichen der Perniziosa hingestellt hatte. Bemerkenswert ist an den Befunden dieser beiden Autoren, daß bei ihnen zum erstenmale von einer Gewöhnung der Versuchstiere an das verabreichte Gift die Rede ist, derart, daß sich eine bestimmte, anfänglich wirksame Giftdosis nach längerer Verabreichung als unwirksam erwies, die Besserung des Blutbildes nicht zu hemmen vermochte und nach Wiedererlangung eines normalen Blutbildes nicht mehr imstande war, überhaupt eine Anaemie zu erzeugen. Sie führen diese Erscheinung auf das Eintreten einer relativen Immunität der roten Blutkörperchen dem Gifte gegenüber zurück. — Auch v. Voss[4]) vermochte selbst bei sehr langedauernden Giftanaemien eine megaloblastische Umwandlung des Markgewebes nicht zu erzeugen.

Waren also auch in Bezug auf Blut- und Knochenmarksmorphologie wesentliche Unterschiede zwischen der Perniziosa und den verschiedenen experimentellen Blutgiftanaemien zu Tage getreten, so wies auf die Gleichartigkeit der

---

[1]) Virchows Archiv, Bd. 122, 1890.
[2]) Archiv f. experimentelle Pathol. und Pharmak., Bd. 22 und 23.
[3]) Zentralblatt f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 5, 1894.
[4]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 58, 1897.

Entstehung in beiden Fällen doch die auffällige Reichlichkeit der Eisenablagerung in verschiedenen Organen, zumeist in der Leber, dann auch in Milz, Knochenmark und Nieren hin. Bei der Perniziosa hatte auf die Bedeutung dieses Befundes als Zeichen eines vermehrten Blutzerfalles zuerst Quincke[1]) hingewiesen und der Befund war von allen späteren Untersuchern, besonders von Hunter[2]) und von Stockman[3]) uneingeschränkt bestätigt worden. Bei den Blutgiftanaemien hatten gleiche Ergebnisse zuerst Minkowski und Naunyn[4]), dann Stadelmann[5]), Hunter[6]) und Biondi[7]) zutage gefördert.

2) Ergebnisse der Arbeiten von Tallquist.

Auf diesen Voraussetzungen baut sich nun die sorgfältige und schöne Abhandlung «Über experimentelle Blutgiftanaemien» von Tallquist[8]) auf, welcher ich auch die vorstehenden Literaturauszüge entnommen habe. Die Tallquist'sche Arbeit bildet noch heute die grundlegende und umfassendste Studie auf diesem Gebiete. — Er verwendete Hunde zu seinen Versuchen und erzeugte bei ihnen zum Teile durch innerliche, zum Teile durch subkutane Verabreichung von Pyrogallol oder von Pyrodin (Azetylphenylhydrazin) teils akute, teils chronische Anaemien. In allen Fällen wurden zunächst die Veränderungen des Blutes während der Entwicklung und zum Teile auch während der Rückbildung der Anaemie, dann der klinische Verlauf und der anatomische Befund der Organe mit besonderer Berücksichtigung der Eisenablagerung und der Veränderungen im Blutbildungssysteme genauestens aufgenommen. Die vielseitigen Ergebnisse der Arbeit lassen sich annähernd in den folgenden Sätzen, welche möglichst genau den Schlußsätzen des Autors entsprechen, wiedergeben:

Durch wiederholte kleine Dosen blutzerstörender Mittel gelingt es, bei Hunden eine fortschreitende Anaemie hervorzurufen, welche schließlich zum Tode des Versuchstieres führen kann. Dieselbe Dosis Blutgift, welche anfangs ein

[1]) Volkmanns Vorträge Nr. 100, 1876; Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 20, 1877 und Bd. 25, 1880.
[2]) Lancet, 1888; Brit. med. Journ., 1890.
[3]) Brit. med. Journ., 1896.
[4]) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 21, 1886.
[5]) Der Jkterus und seine verschiedenen Formen, Stuttgart, 1891.
[6]) Gazette méd. de Paris, 1893, Nr. 1—16.
[7]) Zieglers Beiträge, Bd. 18, 1895.
[8]) Helsingfors, Zentraldruckerei, 1899.

Abnehmen von Blutkörperchenzahl und Haemoglobingehalt verursacht, zeigt sich nach kürzerer oder längerer Zeit in der Regel nicht mehr wirksam, es tritt entweder ein Stillstand oder selbst Besserung ein; nur durch allmähliche Erhöhung der Dosis kann jedesmal wieder ein Fortschreiten der Anaemie zustande gebracht werden. Die Ursache dieser Erscheinung ist wahrscheinlich in einer früh einsetzenden kompensatorischen Mehrbildung und Mehrausschwemmung neugebildeter roter Blutzellen seitens der blutbereitenden Organe zu suchen, wobei stets kernhaltige Erythrozyten, und zwar ausschließlich solche von normoblastischem Typus ins kreisende Blut gelangen. Wohl sind diese manchmal abnorm groß, aber durch ihre Kernbeschaffenheit als Normoblasten zu agnoszieren; eigentliche Megaloblasten fehlen. — Die Wirkung der Blutgifte auf die roten Blutkörperchen äußert sich in einem gesteigerten Untergang und in morphologischen Veränderungen der Zellen. Im Kreislaufe erfolgt bei vorsichtig gesteigerter Giftwirkung keine Auflösung von Erythrozyten und entsteht keine Haemoglobinaemie, obwohl das Haemoglobin zum Teile in Methaemoglobin umgewandelt sein dürfte, sondern der Erythrozytenabbau erfolgt erst in den Organen, hauptsächlich in Leber, Milz und Knochenmark; diese enthalten infolgedessen eine verschieden große Anhäufung eisenhaltigen Pigmentes. — Während der fortschreitenden Anaemie hält sich der Färbeindex der Erythrozyten entweder nahe an 1.0 oder er ist wesentlich höher, ebenso auch bei der Regeneration, bei welcher die Zunahme des Haemoglobins jener der Erythrozyten vorauseilt und früher die Norm erreicht. Morphologisch finden sich im Blute neben normalgroßen auch verkleinerte Erythrozyten, welche mit dem Zellzerfall in Zusammenhang zu bringen sind, und vergrößerte Zellen, welche namentlich während der Rückbildung hervortreten und als Jugendformen anzusprechen sind. Außerdem finden sich verschieden reichlich Poikilozyten und besonders bei Pyrodinanwendung sehr zahlreiche Erythrozyten mit haemoglobinaemischen Innenkörpern, dann solche mit ungleichmäßiger Haemoglobinverteilung und klumpigen Haemoglobinformationen im Innern einer sonst beinahe farbstofflosen Zelle, dagegen keine echten Blutschatten. Wurde ein Versuchstier erst nach vollendeter Regeneration getötet, so erwiesen sich die inneren Organe wesentlich eisen-

ärmer als bei den auf der Höhe der Anaemie zugrundegegangenen Tieren. — Außer der Erythrozytenverminderung erzeugt die Vergiftung auch eine meist stark ausgesprochene Leukozytose mit Vermehrung der neutrophilen und der großen einkernigen Zellen, während die Eosinophilen abnehmen und die Lymphozyten im wesentlichen unbeeinflußt bleiben. Bei der Sektion der an der chronischen Anaemie zugrundegegangenen Tiere fand sich Verminderung der Blutmenge, Milzschwellung, fettige Degeneration des Herzmuskels, der Leber und der Nieren, Auflockerung und Rotwerden des Markes in den langen Röhrenknochen.

Durch Einwirkung einer oder mehrerer g r o ß e r Giftdosen (Pyrodin) gelingt es, akut eine hochgradige Anaemie hervorzurufen, bei welcher Haemozytolyse innerhalb der Blutbahn mit Auftreten reichlicher Schatten und mit Haemoglobinaemie sowie folgender Haemoglobinurie zustande kommt. Die roten Blutkörperchen verlieren ihre normale Form und werden zu Klumpen agglutiniert, das Haemoglobin wird in zunehmendem Maße in Methaemoglobin verwandelt. Der Haemoglobingehalt sinkt dabei regelmäßig etwas stärker als die Erythrozytenzahl, die inneren Organe weisen eine geringe Eisenvermehrung auf. — Bei nicht tödlicher akuter Anaemie erfolgt die Regeneration anfangs so wie bei der chronischen, sehr bald aber bleibt die Haemoglobinzunahme hinter jener der Erythrozyten zurück und die Erreichung des normalen Haemoglobingehaltes dauert ungefähr doppelt so lange als wie bei einer annähernd gleichschweren chronischen Anaemie. In solchen Fällen zeigen sich die inneren Organe, insbesondere die Leber, äußerst arm an Eisen. Es ist also anzunehmen, daß das Reserveeisen der Organe für die Haemoglobinneubildung Verwendung findet.

Nach T a l l q u i s t s Anschauung zeigt das Bild der chronischen Blutgiftanaemie eine bedeutende Ähnlichkeit mit jenem der perniziösen Anaemie, besonders was das Verhalten des Färbeindex auf der Höhe und während der Rückbildung betrifft, deren Art durch die Menge des bei beiden Krankheitsformen im Körper abgelagerten Eisens bestimmt wird.

3) Neuere Arbeiten.

Leider fehlt bei den Untersuchungen T a l l q u i s t s eine eingehende histologische Untersuchung der zur Blutbildung und -Regeneration in Beziehung stehenden Organe

— in jeder anderen Hinsicht haben Sie bereits alles in ihnen enthalten, was wir an Tatsachen heute über die Blutgiftanaemien wissen. Die seither erschienenen Arbeiten haben klinisch und haematologisch wenig zu ergänzen gehabt, haben aber in Bezug auf die Histologie und die Theorie und Pathogenese der beschriebenen Veränderungen sehr bedeutungsvolle Ergebnisse geliefert.

Zunächst gelang es Kaminer und Rohnstein*) schon 1900 bei Vergiftung von Kaninchen mit relativ großen subkutan beigebrachten Dosen von salzsaurem Phenylhydrazin einerseits das Auftreten einer Leukozytose zu vermeiden und sogar eine geringe Leukozytenabnahme zu erzielen, andererseits einzelne den Ehrlich'schen Kriterien entsprechende sichere Megaloblasten bei gleichzeitigem Auftreten einer bedeutenden Anzahl außerordentlich vergrößerter und polychromatischer Erythrozyten, die ich allerdings nicht als echte junge Megalozyten, sondern als gequollene Erythrozyten ansprechen möchte, im Kreislauf zu finden. Auch bei subakuten Vergiftungen mit kleineren Phenylhydrazindosen traten besonders am dritten Tage äußerst zahlreiche vergrößerte Erythrozyten auf, bei noch kleineren Dosen erst nach 8—9 Tagen, während sich noch später reichlich basophile Granulation zugleich mit dem Auftreten einer Besserung des Blutbildes vorfand. — Dann machte Reckzeh**) unter Verwendung von Pyrogallol eingehende Studien bei jungen und erwachsenen Tieren, fand bei ersteren ein der Anaemia infantum pseudoleukaemica entsprechendes Blutbild, bei letzteren aber eines mit den Charakteren der Perniziosa, also eine schwerste Oligozythaemie mit hohem Färbeindex und auch mit Megaloblasten, aber doch stets mit einer neutrophilen Leukozytose, welche gegen das Lebensende einer Vermehrung lymphozytärer Elemente Platz machte. Im Marke der langen Röhrenknochen fand Reckzeh eine megalo- und myeloblastische Degeneration bei Verminderung der Granulozyten. Bei jungen Tieren ließ sich neben schwerer Anaemie mit zwar vielen Normoblasten aber nur vereinzelten Megaloblasten eine außerordentlich starke Leukozytose bis zu 106.000 im mm^3 erzielen, welche morphologisch ganz dem Bilde der menschlichen Anaemia pseudoleukaemica ent-

*) Berliner klin. Wochenschr., 1900, Nr. 31.
**) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 54, Heft 3 und 4.

sprach; Reckzeh schließt hieraus, daß diese Erkrankung nicht ein selbständiges Krankheitsbild sondern eine durch verschiedene Ursachen, so auch experimentell erzeugbare Anaemie mit spezifisch kindlicher Markreaktion darstellt.

Während durch die folgenden Untersuchungen die bisher beschriebenen Veränderungen im Blutbilde immer wieder bestätigt wurden, finden wir in ihnen jetzt auch immer klarer die Angabe, daß die vermehrte Blutzerstörung im Kreislaufe hiebei nicht nur eine erhöhte Blutbildungstätigkeit im Knochenmarke auslöst, sondern auch zur Bildung myeloider Zellformationen in jenen Gebieten außerhalb des Markes führt, welche im embryonalen Leben bereits einer myeloiden Zellbildung gedient haben, so vor allem in der Pulpa der Milz und in der Leber. Diese extramedulläre myeloide Blutzellenbildung erfolgt hier wie bei der Perniziosa auffällig rasch, viel rascher und unvergleichlich ausgiebiger als bei Blutungsanaemien, und wird ausnahmslos von allen Forschern, welche diesbezügliche Untersuchungen anstellten, anerkannt. So zunächst von Morris*), welcher diesen Befund bei der chronischen Pyrodinvergiftung an Kaninchen erhob, und insbesondere von Domarus**), welcher die weitgehende Analogie der bei solchen Vergiftungen auftretenden histologischen Veränderungen in den Blutbildungsorganen mit den entsprechenden Befunden bei der Perniziosa ausdrücklich hervorhebt. — Im Markgewebe treten die Granulozyten gegenüber lymphoiden Zellformen, die teils lymphozytären, teils splenozytären Typus aufweisen, zurück, in der Milz findet sich überwiegend Erythro- und nur geringere Leukopoese bei gleichzeitiger Atrophie der Follikel, und auch in der Leber sind Knochenmarkselemente vorhanden. Am stärksten ausgesprochen sind alle diese Veränderungen bei jenen Tieren, welche sich während der Vergiftung vorübergehend wieder erholen, sie fehlen vollkommen bei der akut tödlich verlaufenden Vergiftung. Sie sind also zweifellos als Ausdruck der Regenerationsbestrebungen des Organismus anzusprechen. — Zu den gleichen Ergebnissen gelangt Jtami***), welcher die ersten Blutbildungsherde in der Milz bereits nach zwei Wochen nachweisen konnte und ebenso wie Tallquist

*) Johns Hopkins Hosp. Bull., 1907, Ref. Fol. haemat., Bd. 4, Suppl. 3.
**) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 58, 1908.
***) ebendort, Bd. 60, 1908.

annimmt, daß wahrscheinlich die Zerfallsprodukte der Erythrozyten innerhalb des Organismus die Blutbildung anregen, eventuell auch wieder zum Haemoglobinaufbau verwendet werden. Ihm schließt sich hierin Ritz[1]) an, der das schon früher beobachtete raschere Tempo der Regeneration bei Blutgiftanaemien gegenüber Aderlaßanaemien neuerlich studierte und bestätigen konnte.

Einige weitere Arbeiten beschäftigen sich mit der schon von Bignami und Dionisi festgestellten Angewöhnung an gleichbleibende Giftdosen und suchen diese Erscheinung aufzuklären. Im Gegensatze zu Tallquist und in Bestätigung der Vermutung der erstgenannten Autoren kommen Morawitz und Pratt[2]) zu der Überzeugung, daß es sich hiebei um eine Resistenzvermehrung der roten Blutkörperchen gegenüber verschiedenen haemolytisch wirksamen Substanzen handelt, welche aber kurze Zeit nach Aussetzen der Injektionen wieder verschwindet. Man bezeichnet diese Eigenschaft der Erythrozyten unter Bezugnahme auf die Rolle, welche die lipoide Erythrozytenhülle bei der Haemolyse spielt, neuerdings nach Itami und Pratt als Pachydermie der Erythrozyten. Am stärksten ist die gewonnene Resistenzerhöhung nach Itami und Pratt[3]) gegenüber osmotischen Differenzen, und sie kann sogar so groß werden, daß selbst destilliertes Wasser die Blutkörperchen nicht mehr aufzulösen vermag. Aderlaßanaemie erzeugt nur eine geringfügige Resistenzsteigerung. Mit der Resistenzvermehrung geht eine starke Vermehrung der Stromabestandteile der Erythrozyten einher, so daß das nach vollzogener Haemolyse zurückbleibende Sediment der Erythrozytenstromata zum Beispiel bei Phenylhydrazinanaemie zehnmal größer sein kann als bei normalem Blute. Über analoge Befunde berichten Sattler[4]) und Hanna Hirschfeld[5]), welche letztere gleichzeitig mit der Resistenzerhöhung auch eine Steigerung der Agglutinationsfähigkeit beobachten konnte, was eine alte klinische Erfahrung experimentell bestätigt. — Rosenthal[6]), hat dann die eigentümlichen Stro-

[1]) Fol. haemat., Bd. 8, Heft 3, 1909.
[2]) Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 35.
[3]) Biochem. Zeitschr., Bd. 18, Heft 3—5.
[4]) Fol. haemat., Bd, 9, Archiv, H. 2, 1910.
[5]) Fol. haemat., Bd. 9, Archiv, H. 3, 1910.
[6]) ebendort, Bd. 10, Archiv, H. 2, 1910.

maveränderungen bei der Phenylhydrazinanaemie näher studiert und analysiert. Zunächst konnte er feststellen, daß die Stromavermehrung nicht als ein ausschließlich biologischer Vorgang aufzufassen sei, sondern daß sie sich auch in gleicher Stärke in vitro durch Zusatz von Phenylhydrazin zu normalem Blute herbeiführen lasse. Es muß sich also um eine Quellung der Erythrozytenstromata bei der Phenylhydrazinanaemie handeln, zu welcher Auffassung ja schon die Befunde von Kaminer und Rohnstein gedrängt haben. Hiebei nimmt nach den sorgfältigen Wägungen und Messungen von Rosenthal das Gewicht der Stromata um das zwei- bis dreifache, ihr Volumen aber um das zehn- bis fünfzehnfache zu. Die Gewichtsvermehrung ist dabei nicht durch eine Zunahme der lipoiden Substanzen zu erklären und es besteht kein Parallelismus zwischen dem «Stromaphaenomen» und der Resistenzsteigerung der Erythrozyten, die beiden Erscheinungen können also wohl nicht in einen kausalen Zusammenhang miteinander gebracht werden.

Ich möchte noch eine kurze Mitteilung über einige experimentelle Untersuchungen anführen, welche nur mehr zum Teile hieher gehören. Joannovics und Pick *) machten die Beobachtung, daß das experimentell zuerst von Schmiedeberg als Blutgift in Verwendung gezogene Toluylendiamin, das beim Versuchstiere Haemozytolyse mit Haemoglobinaemie, Haemoglobinurie und Jkterus hervorruft, sich in vitro als vollkommen unwirksam erwies, und suchten zu ergründen, wodurch seine Giftigkeit im Organismus bedingt sei. Sie konnten nur negativ feststellen, daß weder eine Oxydation des Giftes durch die Gewebe, noch eine Verminderung der Resistenz der Erythrozyten in Betracht komme; dagegen fanden sie, daß der Leberextrakt der akut vergifteten Tiere eine stark haemolytische Wirkung besitze, welche an eine fettartige Fraktion des Kochsalzextraktes gebunden ist und die haemolytische Wirkung normalen Leberextraktes um das 40 fache übertreffen kann. Wahrscheinlich dürfte das haemolytische Agens nicht in der ebenfalls vorhandenen Ölsäure, sondern in gesättigten höheren und niederen Fettsäuren zu suchen sein. — Wir werden auf die Bedeutung dieser eigenartigen Veränderungen

*) Zeitschr. f. exp. Path. und Therapie, Bd. 7, H. 1.

im Organismus unter der Einwirkung von Toluylendiamin später bei Besprechung der Bothriozephalusanaemie und der Perniziosa wieder zurückkommem müssen.

Ein anderer interessanter Ausblick wurde bei Gelegenheit der Studien über Blutgiftanaemien von Morawitz*) und seinem Mitarbeiter Itami**) gewonnen. Er bezieht sich auf die Beurteilung der Regenerationsstärke im kreisenden Blute. Morawitz beobachtete, daß das arterielle Blut von giftanaemischen Tieren, unter aseptischen Kautelen entnommen, sowohl bei gewöhnlicher als insbesondere bei Bruttemperatur Sauerstoff verbrauche und Kohlensäure in entsprechender Menge bilde, also direkt einen respiratorischen Gaswechsel aufweise, während das bei normalem Blute, wenigstens was die roten Blutkörperchen betrifft, nicht zu beobachten ist. Das Blut der anaemisch gemachten Tiere atmet also, und durch Ausschließung aller anderen Elemente kommt Morawitz zu dem Schlusse, daß diese Atmung nur den jungen, neugebildeten kernlosen Erythrozyten zukommen könne. Das ursprünglich hellrote arterielle Blut wird dabei im Verlaufe weniger Stunden dunkelfarben und es ließ sich feststellen, daß vom normalen Blute bei fünfstündigem Verweilen im Brutschrank etwa 4—5%, vom anaemischen Blute aber, das allerdings viel weniger Sauerstoff gebunden enthält, bis zu 70% desselben verbraucht wurden, auch absolut genommen immerhin die doppelte bis fünffache Menge des normalen Verbrauches, welcher etwa 0.8—1.0 Volumprozente beträgt und nicht auf die Erythrozyten, sondern auf die Leukozyten zurückgeführt werden muß. Morawitz und Itami***) sehen also in der Verwendung dieser Methode einen Behelf, um in Fällen, wo die morphologische Blutuntersuchung über das Vorhandensein und die Stärke der Blutregeneration keinen Aufschluß mehr gibt, doch noch einen Maßstab hiefür zu gewinnen, und stellten in dieser Hinsicht experimentelle und klinische Untersuchungen an. Entsprechend den schon wiederholt erwähnten Unterschieden in der Stärke der Regeneration ist im allgemeinen der Grad der Sauerstoffzehrung bei haemolytischen Anaemien größer als bei Blutungsanaemien von etwa dem glei-

*) Verhandlungen des 27. D. Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden 1910.
**) Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., Bd. 62.
***) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 100, Heft 1—2.

chen Haemoglobingehalte, und bei mehreren chronischen Fällen der letzteren Art war überhaupt kein Mehrverbrauch von Sauerstoff gegenüber der Norm festzustellen. — Diese Untersuchungsergebnisse sind gewiß sehr interessant, sie bestätigen die sonstigen klinisch gemachten Erfahrungen, ich glaube aber leider kaum, daß es möglich sein wird, die Untersuchungsmethode in eine für den täglichen klinischen Gebrauch handliche Form zu bringen.

*

III. Klinische Beobachtungen.

Da ich die Absicht habe, mir die Besprechung der Forschungen über die von Parasiten und anderen tierischen Organismen gelieferten Giftstoffe für das Kapitel der Perniziosa vorzubehalten, möchte ich jetzt zur Mitteilung der für Sie belangreichen Tatsachen auf dem Gebiete der klinischen Beobachtung von Blutgiftanaemien am Menschen übergehen.

Gegenüber der reichen Ausbeute, welche die experimentellen Forschungen auf diesem Gebiete gegeben haben, sind die klinischen Erfahrungen geradezu beschämend gering. Wir wissen zwar von einer Reihe von Giften, daß sie beim Menschen die klinischen Symptome einer Haemolyse erzeugen: Haemoglobinurie, Ikterus, Schwellung der Milz und eventuell auch der Leber, Haemoglobininfarkte der Nieren u. s. w.; aber es fehlen Beobachtungen über die Vorgänge im Blute selbst. So ist es bekannt, daß die Einatmung von Arsenwasserstoff, welches Gas z. B. manchmal dem zur Luftballonfüllung dienenden Wasserstoffe beigemengt ist, diese Erscheinungen hervorruft; ebenso der Genuß von frischen Lorcheln (Helvella esculenta), während die getrockneten oder heiß abgebrühten frischen Lorcheln sich als ungiftig erweisen. Das giftige Prinzip der Lorchel stellt nämlich die wasserlösliche und flüchtige Helvellasäure dar. — Wir wissen weiters, daß leichtere Grade solcher Veränderungen in Form eines bedeutenden, aber gutartig verlaufenden Ikterus z. B. bei medikamentösem Gebrauche von Laktophenin oder auch von Extr. Filicis maris auftreten können, wenn auch selten. Wir wissen ferner, daß andere Giftstoffe vorwiegend methaemoglobinbildend wirken oder wenigstens zu wirken vermögen, z. B. das Antifebrin, und daß sie dementsprechend nicht Ikterus und Haemoglobinurie, sondern nur Zyanose als

äußerlich sichtbares Vergiftungssymptom hervorrufen, in schweren Fällen verbunden mit Bewußtlosigkeit, Delirien, Krämpfen oder aber mit Erbrechen, Dyspnoe und Oppressionsgefühl. Ausnahmsweise ist eine gleiche Giftwirkung übrigens auch bei Phenazetin und Maretin in medikamentösen Dosen beobachtet worden. Eine analoge Wirkung kommt bei direkter Berührung mit Blut den äußerlich öfters zur Schmerzstillung bei kleineren operativen Eingriffen in Nase, Rachen und Kehlkopf sowie bei Magengeschwüren verwendeten Orthoformen zu. Es ist also große Vorsicht mit solchen Mitteln am Platze und namentlich dafür Sorge zu tragen, daß die letztgenannten nicht die Möglichkeit haben, in nennenswerter Menge in den Kreislauf zu gelangen.

Eine weitere Gruppe von Giftstoffen endlich verändert sowohl den Blutfarbstoff zu Methaemoglobin als sie auch gleichzeitig eine Zerstörung der roten Blutzellen und dementsprechend eine Haemolyse hervorbringt. Zu ihnen gehört in erster Linie das chlorsaure Kali. Und da dieser Körper sowohl therapeutisch und praktisch wesentlich in Betracht kommt als andererseits einige genauere Beobachtungen über die Vorgänge im Blute bei der Vergiftung mit ihm vorliegen, so wollen wir etwas länger bei ihm verweilen. — Über den chemischen Mechanismus seiner Blutgiftwirkung ist noch nichts Sicheres bekannt. Während Marchand in seiner grundlegenden Abhandlung über diese Vergiftung*) die Angabe macht, daß das Gift in unveränderter Menge mit dem Harn ausgeschieden wird, nimmt v. Mering**) eine im Blute erfolgende Reduktion zu Chlorkalium an und schreibt der freiwerdenden Chlorsäure die Giftwirkung zu; v. Jaksch***) endlich läßt es zum Teile im Blute zu Chlorkalium reduziert und zum Teile unverändert ausgeschieden werden.

1) Vergiftung mit chlorsaurem Kali.

Als klinische Erscheinungen der Vergiftung werden Zyanose mit einem Stich ins Gelbliche, Unruhe, Oppressionsgefühl, dann Übelkeiten, Erbrechen, endlich klonische und tonische Krämpfe, Delirien und Koma beschrieben. Dabei zeigt der Harn entweder nur Albuminurie und Ausscheidung von Blutpigment (Haematin), oder aber es bestehen die

a) Klinisches Bild.

*) Virchows Archiv, Bd. 77, 1879.
**) Zit. nach Grawitz.
***) Die Vergiftungen, Nothnagels Handbuch, I. Bd. 1897.

Erscheinungen einer schweren toxischen Nephritis mit Zylindrurie, namentlich Blutpigmentzylindern, und den Erscheinungen der Niereninsuffizienz, schließlich der Anurie und Uraemie. Die Vergiftung kann in wenigen Stunden bis zu 8 Tagen tödlich endigen, aber auch nach schweren Erscheinungen immer noch ausheilen. Es gibt aber auch mehr subakute Vergiftungen, welche bei längerem Gebrauche relativ kleiner Giftdosen zustande kommen. Hier treten neben geringgradigen Veränderungen im Blute Diarrhöen mit eitrig-blutigen Stühlen auf, welche an Dysenterie erinnern, außerdem Schwellung von Milz und Leber und Haemoglobinurie.

b) Blutbefunde.

Über die Veränderungen des Blutes selbst liegen nun bei dieser Vergiftung einige Beobachtungen vor, aus denen als wesentlichste, annähernd gemeinsame Erscheinungen hervorzuheben sind: Zunächst ändert das Blut seine Farbe, es wird rotbraun bis schokoladebraun; auch das Blutplasma erscheint braun und es finden sich spektroskopisch in ihm neben den Streifen des Oxyhaemoglobins auch jene des Methaemoglobins mehr oder minder deutlich ausgesprochen. Die roten Blutkörperchen nehmen rasch an Zahl ab und zeigen schwere morphologische Veränderungen. Sie erscheinen vielfach unregelmäßig in Form und Größe und sind entweder zum Teile oder sogar fast vollkommen entfärbt. Sehr häufig findet man in den sonst größtenteils farblosen Zellen ein oder mehrere unregelmäßige Körnchen oder Klümpchen von Haemoglobinfärbung, und solche Körner kommen vielfach auch reichlich außerhalb der Erythrozyten im Plasma vor; es sind das die Ehrlich'schen haemoglobinaemischen Innenkörper. Am reichlichsten sind sie vom ersten bis zum dritten Tage vorhanden. Bessert sich das Blutbild, so gewinnen die Erythrozyten wieder ihre normale Form und Beschaffenheit, es treten jetzt polychromatische, basophil granulierte und auch kernhaltige Erythrozyten (Normoblasten) in größerer Zahl auf und gleichzeitig hebt sich auch wieder die Gesamtzahl der Erythrozyten. Außer den Veränderungen der Erythrozyten läßt sich im Blute stets eine ausgesprochene neutrophile Leukozytose nachweisen, welche in dem einen Fall von Lange*) sich bis zu 55.000 erhob, und zwar am Ende des ersten Tages, um später wieder bis auf

*) Medizinische Klinik, 1909, Nr. 51.

20.000 herabzusinken. Es handelt sich um eine gewöhnliche toxische neutrophile Leukozytose mit mehr oder minder ausgesprochenen morphologischen Veränderungen der Zellen, etwa so wie bei Infektionskrankheiten, und mit Vorhandensein einzelner Myelozyten.

c) Verlauf.

Mag sich auch das Blutbild im Verlaufe der Erkrankung wesentlich bessern und selbst in voller Rückbildung begriffen sein, so berechtigt das durchaus nicht zu einer günstigen Prognose; mehrere Kranke gingen trotzdem unter den Erscheinungen der Niereninsuffizienz zugrunde. Anatomisch findet man entzündliche Erscheinungen im Magen-Darmtrakte, Schwellung von Leber und Milz, schokoladebraunes Blut mit dem Spektrum des Methaemoglobins und eine Nephritis mit gewöhnlich massenhafter Ablagerung von Haematinkörnern in den Harnkanälchen in Form von Zylindern — sogenannte Haemoglobininfarkte der Nieren.

Wenn auch heutzutage die praktische Verwendung des chlorsauren Kaliums zu Gurgelwässern und zum innerlichen Gebrauche schon verschwindend klein ist gegenüber der skrupellosen Anwendung, welche noch vor 20 Jahren üblich war, so kommen doch noch immer Vergiftungsfälle vor, und zwar gerade dann, wenn das Salz achtlos als gewöhnlicher Mundwasserzusatz verwendet wird. Ich kann Sie nicht genug bitten, wenn Sie einmal doch das Mittel zur Vorbeugung oder zur Behandlung einer Stomatitis mercurialis verwenden, die Patienten immer nachdrücklichst auf die große Gefahr aufmerksam zu machen, welche das Schlucken des Gurgelwassers nach sich ziehen könnte. Allerdings scheint es, daß die Giftempfindlichkeit der Erythrozyten bei verschiedenen Menschen auch hier eine außerordentlich verschiedene ist.

2) $CuSO_4$-Vergiftung.

Anschließend hieran möchte ich hervorheben, daß im Jahre 1910 von L e o P o l l a k*) eine schwere, offenkundig durch direkte Giftwirkung gegenüber den Erythrozyten hervorgebrachte Anaemie bei einer Vergiftung mit K u p f e r s u l f a t mitgeteilt wurde, von welchem Körper bisher eine Blutgiftwirkung nicht bekannt war. Schon in den ersten Tagen trat neben Ikterus eine auffällige Blässe zu Tage, die sich dann immer mehr steigerte und das klinische Bild beherrschte, auch von Ohrensausen und akzidentellen Herz-

*) Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 43.

geräuschen, Schwindel und Kopfschmerzen begleitet war. Am zehnten Tage der Vergiftung betrug die Erythrozytenzahl kaum mehr 1.3 Millionen, der Haemoglobingehalt war auf 20% gesunken, die Leukozytenzahl auf 62.000 gestiegen: es fanden sich reichlich Myelozyten und angeblich auch Myeloblasten, ziemlich zahlreiche Normoblasten und auch Megaloblasten, abnorme Größen- und Formunterschiede der Erythrozyten. Der Fall ging trotz der schweren Erscheinungen günstig aus und das Blutbild besserte sich rasch.

3) Nitrobenzolvergiftung.

Als schwere Blutgifte sind hinwieder mehrere Körper der Anilinreihe bekannt. So vor allem das Nitrobenzol. Vergiftungen mit diesem Körper kommen nicht selten vor, hauptsächlich in Fabriksbetrieben. Mitunter aber sind auch Genußmittel mit Nitrobenzol seines Bittermandelgeruches halber versetzt, und es wird berichtet, daß dieser Stoff außer zu Selbstmordversuchen auch als Fruchtabtreibungsmittel Verwendung fand.

a) Vorkommen und Krankheitsbild.

Das klinische Bild der Vergiftung mit Körpern dieser Gruppe ist stets ziemlich gleichartig und setzt sich zusammen einerseits aus mehr minder schweren Reizerscheinungen seitens des Magen-Darmtraktes mit Schmerzen und Erbrechen, zweitens aus Veränderungen des Blutes, welche sich durch Methaemoglobinbildung und Erythrozytenzerstörung kennzeichnen, aus den zum großen Teile hiermit zusammenhängenden Erscheinungen von höchstgradiger Zyanose, bleigrauer Hautverfärbung, später Ikterus und Dyspnoe, Herzgalopp und Milztumor, weiters Störungen von seiten des Nervensystemes, wie Delirien, Krämpfen, namentlich Trismus, Inkontinenz der Blase und des Mastdarmes und Koma, sowie endlich aus Albuminurie, Haematurie und sonstigen toxischnephritischen Symptomen. — Handelt es sich um Nitrobenzol, so wird die Art der Vergiftung durch den außerordentlich aufdringlichen Bittermandelgeruch dieses Mittels, welcher sich sowohl der Exhalationsluft als dem Erbrochenen, den Faezes, dem Urin und auch den Leichenteilen mitteilt, leicht erkennbar sein.

b) Blutbild des Falles von Ehlich und Linenthal.

Über die Blutveränderungen bei Nitrobenzolvergiftung, welche sich anscheinend in den hauptsächlichsten Einzelheiten jenen anschließen, die experimentell bei der Phenylhydrazin- und Pyrodinvergiftung festgestellt wurden, liegt eine ältere ausführliche Beobachtung von Ehlich und Linden-

thal*) aus der Schrötterschen Klinik vor, welche ich Ihnen des interessanten Bildes wegen skizzieren möchte.

Es handelte sich um eine Kranke, welche schon das zweitemal in selbstmörderischer Absicht eine große Menge von Mirbanöl mit Rum gemischt — Alkohol ist ein vortreffliches Lösungsmittel für diesen Stoff — genommen hatte. Sie kam sehr bald nach der Vergiftung in klinische Beobachtung und die fortlaufenden Blutuntersuchungen ergaben folgendes Bild: 10 Stunden nach der Vergiftung war das Blut rotbraun und zeigte deutliche Methaemoglobinstreifen, dagegen wiesen die Erythrozyten keine wesentlichen morphologischen Veränderungen auf, die Leukozyten waren nicht vermehrt. Nach 2 Tagen waren schon auffällig zahlreich kleine Erythrozyten, vielleicht Erythrozytenfragmente und einzelne Normoblasten, tags darauf starke Poikilozytose, Mikro- und Makrozytose und etwas mehr kernhaltige Rote vorhanden, von denen ein Teil in den nächsten Tagen abnorme Größe zeigt und den Megaloblasten zugerechnet wird — nach unserer heutigen Auffassung mit Unrecht, denn es handelt sich einfach um vergrößerte Erythroblasten mit typischem Normoblastenkern. Am 5. Tage der Vergiftung betrug die Erythrozytenzahl 2,275.000, die Leukozytenzahl war noch normal, der Haemoglobingehalt betrug nach Fleischl 55% (natürlich unverläßlich, der Methaemoglobinbildung wegen), die Zahl der kernhaltigen Roten war 2070 im mm^3. In den folgenden 12 Tagen sank die Erythrozytenzahl bis auf 920.000, der Haemoglobingehalt aber angeblich nur auf 40% (s. o.), die Leukozytenzahl stieg bis auf 61.000, um terminal wieder bis auf 13.000 zu sinken; die Zahl der kernhaltigen Erythrozyten betrug am zehnten Tage der Vergiftung 24.700 im mm^3, war also ganz enorm, sank aber am letzten Tage wieder bis auf 540 herab. Die Erythroblasten zeigten auf der Höhe ihrer Ausschwemmung alle nur möglichen Formen der Kernalterung, Kernfragmentierung (Kleeblatt- und Rosettenformen), der Karyolyse; auch fanden sich vielfach nur einzelne Kerntrümmer mehr in den Zellen und andererseits freikreisende Erythroblastenkerne, außerdem aber auch mitotische Figuren — also ein Bild von der größten Mannigfaltigkeit, wie wir es später noch bei der infiltrierenden Knochenmarkskarzinose und hie und da bei endogenen haemolytischen Anaemien wiederfinden werden, nur hier in einer ganz extrem hochgradigen Entwicklung. Auf der Höhe der Leukozytose wurden auch Myelozyten beobachtet.

c) Blutbild des Falles von E. Meyer.

Ähnliche Bilder sah Massini**) bei zwei gut endigenden neueren Fällen, ein weniger polymorphes fand Erich Meyer***). Seine Patientin hatte (vielleicht zum Zwecke der Fruchtabtreibung) einen Kinderlöffel voll Nitrobenzol genommen und kam mit Aufregungszuständen, hochgradig zyanotisch ins Krankenhaus. Der Geruch der Exhalationsluft nach bitteren Mandeln und die chemische Untersuchung des ausgeheberten Mageninhaltes sicherten die Diagnose. Das Blut war rotbraun, gab aber kein ausgesprochenes Methaemoglobin-

*) Zeitschrift f. klin. Mediz., Bd. 30, Heft 5—6, 1896.
**) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 101.
***) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, Heft 5—6, 1905.

spektrum, sondern ließ nur eine unscharfe Verdunkelung rechts im Anschlusse an die Oxyhaemoglobinstreifen erkennen (wahrscheinlich der zweite Methaemoglobinstreifen zwischen b und F). Die Erythrozytenzahl betrug anfänglich 3,880.000, Haemoglobin 65%, Leukozyten 16.000. Am fünften Tage: Erythrozyten 2.5 Millionen, Haemoglobin 48%, Leukozyten 12.000; bei der Rückbildung Färbeindex eher etwas über 1.0, Leukozytenzahl normal. — Auffällig ist, daß in diesem Falle niemals abnorme Formen der Erythrozyten, keine Erythroblasten, keine punktierten Erythrozyten und keine Polychromasie gefunden wurde, also überhaupt keine Zeichen eines vermehrten Blutzerfalles, und nur ausnahmsweise im Harne etwas vermehrtes Urobilinogen. Aber auf der Höhe der Anaemie bestand ein leichter Milztumor.

*

IV. Allgemeine Kennzeichnung der Blutveränderungen bei den Giftanaemien.

Sie sehen, meine Herren, daß Sie sich trotz der geringen Zahl der vorliegenden Mitteilungen ein ganz gutes Bild der bei irgend einer Blutgiftanaemie von etwas längerem Verlaufe zu erwartenden Blutveränderungen machen können, namentlich wenn Sie sich die Ergebnisse der eingangs ausführlich mitgeteilten experimentellen Forschungen zu nutze machen. Denn das Bild ist im Wesen fast immer das gleiche, nur der Grad der Veränderungen ist ein außerordentlich verschiedener je nach der Stärke der Giftwirkung und je nach der Zeit der Untersuchung während des Verlaufes.

Bei stürmischem Verlaufe kommt es zu einer förmlichen Zerstörung des Haemoglobins, das zum Teile als Methaemoglobin gelöst ins Plasma übergeht und zum anderen Teile in Form der sogenannten haemoglobinaemischen Innenkörper in kleineren oder größeren Schollen innerhalb und außerhalb der größtenteils entfärbten Erythrozyten sichtbar bleibt. Bei langsamerem Verlaufe wird die Umwandlung in Methaemoglobin nur zum Teile innerhalb der Zellen und jedenfalls ohne erkennbare morphologische Veränderung dieser herbeigeführt, oder es geht nur ein relativ kleiner Teil gelöst oder in körniger Form ins Plasma über. Auch in solchen Fällen kann es zu einer weitgehenden Verminderung der Erythrozytenzahl kommen, welche aber dann nicht durch eine förmliche Zellzerstörung innerhalb der Kreislaufbahn wie in den stürmischen Fällen, sondern durch einen infolge

der intravaskulär erfolgten Schädigung enorm gesteigerten Abbau von Erythrozyten in der Milz und Leber hervorgebracht wird. Mit diesem Abbau hängen dann die beobachteten Schwellungen dieser beiden Organe und hängt der in den späteren Stadien leichtergradiger Vergiftungen so regelmäßig zu beobachtende Ikterus zusammen. Sehr gewöhnlich kommt es bei längerdauerndem Verlaufe der Vergiftung ohne Rücksicht darauf, ob der Ausgang ein günstiger oder ein tödlicher ist, zu einer schweren Schädigung der Markfunktion und zur Ausschwemmung von verschieden großen Massen unreifer Markelemente, welche gewiß nicht allein als Ausdruck einer überstürzten regeneratorischen Tätigkeit des Markgewebes, sondern zugleich als die Folge seiner schweren Giftschädigung anzusehen ist. Ich möchte Sie also eindringlichst warnen, in einer großen Menge kernhaltiger Erythrozyten in solch' einem Falle, in dem Vorkommen von Mitosen und von abnorm großen, jugendlichen Erythroblasten, selbst von typischen Megaloblasten, welche gewiß auch zur Beobachtung gelangen können, das Zeichen einer günstigen Prognose des Falles zu sehen. Das ist keine Blutkrise von rein regeneratorischer Bedeutung, sondern ein Mischgebilde aus schwerer toxischer Markschädigung und meist vergeblichem regeneratorischem Bestreben des selbst todwunden Gewebes. Das gleiche gilt von der Leukozytose, bei welcher allerdings die Reizwirkung wesentlich die direkte Giftschädigung überwiegen dürfte; daß unter den ausgeschwemmten Leukozyten einesteils toxisch schwer veränderte, anderenteils unreife jugendliche Formen, Myelozyten, Metamyelozyten und eventuell auch ungranulierte lymphoide Zellformen (Myeloblasten) zur Beobachtung kommen werden, ist hier ebenso wie bei einer schweren septischen Infektion selbstverständlich. Auch an den großen einkernigen Zellen werden sich gleiche Veränderungen, wie ich sie Ihnen schon früher im allgemeinen Teile als bei schweren Infektionen vorkommend beschrieben habe, vorfinden können, während die Lymphozyten kaum eine wesentliche Veränderung in Zahl und Form aufzuweisen scheinen. — Über den Färbeindex der roten Blutkörperchen läßt sich nach den vorliegenden Beobachtungen etwas Abschließendes nicht aussagen: es ist das wegen der Umänderung des Blutfarbstoffes einerseits und wegen seines teilweisen Überganges in das Blutplasma einfach

unmöglich. Jedenfalls ist auf der Höhe der Erkrankung niemals das Bild einer Chloranaemie zu beobachten, wenn sich auch oftmals Schatten oder halbentfärbte Erythrozyten in verschiedener Anzahl vorfinden. Ebensowenig ist aber anscheinend das bald zu besprechende Blutbild einer Perniziosa beobachtet worden. Immerhin dürften die morphologischen Erythrozytenbilder jenen bei den kryptogenetischen haemolytischen Anaemien wohl in allen Fällen wesentlich näher stehen als etwa jenen einer Chlorose oder chronischen Blutungsanaemie. Eine beträchtliche Ähnlichkeit kann sich dagegen gewiß ergeben mit den Bildern schwerer akuter Blutungsanaemie, und eine weitgehende Übereinstimmung besteht gewiß mit jenen der später zu besprechenden akuten haemolytischen Anaemien, sowie auch mit manchen Bildern, welche bei infiltrierender Knochenmarkskarzinose beobachtet werden. Die Differentialdiagnose kann höchstens Schwierigkeiten verursachen, wenn die Ätiologie der Anaemie unklar geblieben ist. Dann ist sie aber auch aus dem Blutbilde allein nicht zu machen, sondern höchstens im Zusammenhalte mit dem gesamten klinischen Befunde.

Damit können wir wohl die Besprechung der exogenen eigentlichen Blutgiftanaemien als abgeschlossen betrachten.

*

V. Blutgiftwirkungen ohne Anaemieerzeugung.

Es scheint mir nun hier der beste Ort zu sein, auf einige Veränderungen einzugehen, welche das Blut unter der Einwirkung äußerer Schädlichkeiten erleidet, wenn es sich auch nicht gerade um Anaemien handelt. In aller Kürze möchte ich nur noch einmal auf jene Vergiftungen hinweisen, bei welchen durch direkten Eintritt des Giftstoffes an Stelle des Sauerstoffes in das Haemoglobinmolekül Verbindungen hergestellt werden, welche für den Gasaustausch des Organismus unbrauchbar sind. Sie wissen bereits, daß es sich da um die Kohlenoxyd- bezw. Leuchtgasvergiftung, dann um die Blausäure- und Zyankalivergiftung und um die seltenen und praktisch kaum in Betracht kommenden Vergiftungen mit Stickoxyd und Schwefelwasserstoff handelt.

1) Kohlenoxyd- und Leuchtgasvergiftung.

Für den Haematologen spielt von allen diesen Vorkommnissen nur die Kohlenoxydvergiftung eine Rolle, weil nur bei ihr intra vitam der Nachweis des Giftes im Blute gelingt. Wir haben ja schon in der ersten Vorlesung davon gesprochen, daß ein Teil des Haemoglobins anstatt durch

O_2 durch CO abgesättigt wird, daß das Blut hierdurch auffällig hellrot wird und daß sich dann im lackfarben gemachten Blute neben dem Oxyhaemoglobin in einer je nach der Stärke der Vergiftung wechselnden Deutlichkeit auch Kohlenoxydhaemoglobin nachweisen läßt, vor allem dadurch, daß die an und für sich von den Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins nur an großen Spektralapparaten zu unterscheidenden CO-Haemoglobinstreifen durch reduzierende Mittel, insbesondere durch gelbe Schwefelammoniumlösung nicht zum Verschwinden gebracht werden können, während sich bei dieser Behandlung aus dem Oxyhaemoglobin sehr rasch gasfreies Haemoglobin mit seinem vollkommen verschiedenen Spektrum bildet. Die Einzelheiten des spektralanalytischen und des chemischen Nachweises finden Sie schon in der ersten Vorlesung angegeben. Übrigens werden Sie wohl in Wirklichkeit kaum viel Gebrauch von diesen Proben machen — höchstens in einem Falle, der diagnostisch nicht klar liegt; denn sonst wird es ja ihre allererste Sorge sein, nicht das Blut auf die Anwesenheit von Kohlenoxyd zu prüfen, sondern dafür zu sorgen, daß das gewiß vorhandene irrespirable Gas mit der allergrößten Geschwindigkeit, wenn möglich durch fortgesetzte Sauerstoffinhalation, sonst durch frische Luft und eventuell durch künstliche Atmung aus dem Blute entfernt wird.

Morphologische Veränderungen finden sich bei der Kohlenoxydvergiftung im Blute nicht. Die roten Blutkörperchen erscheinen völlig unverändert und ihre Zahl ist nicht vermindert: es wurde im Gegenteile wiederholt eine auffällige Steigerung derselben festgestellt.

2) Zyanvergiftung.

Vollkommen ungeklärt sind die Verhältnisse in Bezug auf die Bedeutung der eventuellen abnormen Bindung des Haemoglobins bei der Blausäure- und Zyankalivergiftung. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Blausäure sich mit dem Haemoglobin zu Zyanmethaemoglobin verbinden kann, welcher Stoff ein dem gasfreien Haemoglobin geradezu identisches Spektralbild liefert. Auch sollen die Totenflecke bei der Blausäurevergiftung auffällig hellrot sein. Aber intra vitam dürfte eine Verbindung von Haemoglobin und Zyankali kaum eine Rolle spielen, da der Tod ja mit unglaublicher Schnelligkeit, offenbar infolge unmittelbarer Wirkung des Giftes auf das Zentralnervensystem erfolgt.

Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie.

Die krankhaften Vorgänge aber, welche ich weiterhin heute im Anschlusse an die Blutgiftanaemien hauptsächlich noch besprechen möchte, haben ein außerordentlich hohes allgemeines Interesse und leiten uns unmittelbar zur Besprechung der endogenen haemolytischen Anaemien hinüber. Ich meine das Vorkommen von Haemoglobinaemie und ihren Folgezuständen ohne eigentliche äußere Giftwirkung, zum Teile aber ausgelöst durch die Einwirkung mechanischer und termischer Agenzien. — Eine Übergangsstellung nimmt hier die Verbrennung ein, welche ich zuerst kurz besprechen möchte.

Die Verbrennung.

Schon in den Sechzigerjahren des vorigen Jahrhunderts wurde durch Max Schultzes[1]) Untersuchungen die Tatsache bekannt, daß durch Erhitzung auf eine 50° C übersteigende Temperatur die roten Blutkörperchen einer allmählichen Zertrümmerung verfallen, teils unter Abschnürung kleiner Partien, teils unter Auflösung in mehrere annähernd gleichgroße Bröckel. Dementsprechend konnte man dann auch experimentell bei Tieren und endlich auch beim Menschen beobachten, daß sich nach ausgedehnten Verbrühungen oder Verbrennungen im Blute Erythrozytentrümmer vorfinden. Ponfick[2]) vertrat infolge dieser Beobachtungen die Meinung, daß die schweren Erscheinungen bei ausgedehnten Verbrennungen und gegebenen Falles auch der Tod wenigstens zum Teile durch die Ansammlung von Erythrozytentrümmern in Milz, Leber und Nieren zu erklären seien, und v. Lesser[3]) erklärte den Verbrennungstod durch den infolge der Erythrozytenzertrümmerung entstehenden Mangel an funktionstüchtigen roten Blutkörperchen. Silbermann[4]) hinwieder schuldigt das Zustandekommen vielfacher Gefäßthrombosen infolge der vitalen Beeinträchtigung und Zertrümmerung roter Blutkörperchen und die mit diesen Throm-

[1]) Archiv f. mikrosk. Anatomie, Bd. 1, 1865.
[2]) Naturforscherversammlung zu München 1877, zit. nach Sonnenburg.
[3]) Virchows Archiv, Bd. 79 und 81.
[4]) Virchows Archiv, Bd. 119, 1890.

bosierungen zusammenhängenden Kreisfaufstörungen als Ursache der schweren Allgemeinerscheinungen bei Verbrennung an. Hoppe-Seyler[1]) dagegen kam auf Grund seiner eigenen Untersuchungen zu der Überzeugung, daß die Veränderungen im Blute nicht hinreichen, um die schweren Kollapserscheinungen bei akuter Verbrennung und den etwaigen Tod zu erklären. Die Zertrümmerung sei zu wenig hochgradig und außerdem komme es zwar zu Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie leichteren Grades, aber es finde sich im Serum nur reines Oxyhaemoglobin ohne irgendwelche Umwandlungsprodukte, und das Blut der Verbrannten nehme leicht und reichlich Sauerstoff auf. — Sonnenburg[2]) suchte deshalb nach einer anderen Theorie des Verbrennungstodes und kommt auf Grund von experimentellen Untersuchungen zu der Meinung, daß der Verbrennungstod, wenn er nicht durch direkte Überhitzung des Blutes und Herzlähmung akut erfolgt, hervorgebracht wird durch eine schwere reflektorische Herabsetzung des Gefäßtonus mit tiefer Blutdrucksenkung nach vorübergehender Steigerung. Tiere mit durchschnittenem Rückenmark ertrugen ausgedehnte Verbrühungen ohne Blutdruckschwankungen tadellos, während nichtoperierte Tiere durch gleich ausgedehnte Verbrennungen unter tiefer Blutdrucksenkung getötet werden.

Wenn also auch die Veränderungen des Blutes selbst nicht die unmittelbare Ursache der schweren Kollapserscheinungen und des direkten Verbrennungstodes sein dürften, so sehen wir doch immerhin, daß Erythrozytenzertrümmerung und Haemoglobinaemie mit etwaigen weiteren Folgezuständen je nach ihrer Stärke eine anerkannte Rolle im Krankheitsbilde spielen. Die Annahme, daß sich im Organismus unter der Einwirkung der Wärme Autolysine (s. u.) bilden, wurde durch Versuche von Burckhardt[3]) und von Döring[4]) zurückgewiesen. Es handelt sich um eine ausschließliche Wärme- bezw. Hitzehaemolyse, indem die Stromata der roten Blutkörperchen durch die Einwirkung der hohen Temperatur geschädigt und haemoglobindurchlässig gemacht, bezw. direkt zertrümmert werden.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 5, H. 1 u. 5.
[2]) Virchows Archiv, Bd. 80.
[3]) Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 75.
[4]) ebendort, Bd. 76.

Theoretisches über Toxinhaemolyse.

Ehe ich jetzt zur Besprechung jener Erkrankungsform übergehe, bei welcher die Haemoglobinaemie mit ihren Folgezuständen und insbesondere in Verbindung mit Haemoglobinurie die klassischen und einzig kennzeichnenden klinischen Krankheitserscheinungen darstellen, zur paroxysmalen Haemoglobinurie, wird es notwendig sein, wenigstens mit ein paar orientierenden Worten auf die Theorie der Vorgänge bei der Haemolyse überhaupt einzugehen.

1) Wasserhaemolyse.

Sie wissen, daß die roten Blutkörperchen ihre Form und ihren Blutfarbstoff nur in einer Umgebung behalten, welche in ihrer osmotischen Spannung nicht allzuweit von jener der Zellen selbst entfernt ist. Wir haben uns gewöhnt, Kochsalzlösungen als Maß der osmotischen Verhältnisse zu verwenden und sprechen von einer isotonischen Kochsalzlösung dann, wenn ihre osmotische Spannung genau jener des zu untersuchenden Mediums entspricht. Sie wissen, daß dem normalen menschlichen Blute eine ungefähr 0.9 prozentige Kochsalzlösung isotonisch ist, während in einer halb so konzentrierten Lösung die normalen Erythrozyten eben beginnen, Blutfarbstoff abzugeben. Die untere Grenze der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen ist somit eben überschritten worden. Durch weiter fortgesetzte Wasserverdünnung der Kochsalzlösung können wir die Haemolyse beschleunigen, und reines destilliertes Wasser führt eine beinahe augenblickliche und vollkommene Haemolyse herbei. Das ist die sogenannte Wasserhaemolyse. —

2) Chemische Gifthaemolyse.

Außer ihr haben wir bereits zu Beginn dieser Vorlesung die chemische Gifthaemolyse kennen gelernt, bei welcher sehr häufig nicht nur das Haemoglobin mehr oder minder vollkommen dem Erythrozytenleibe entzogen, sondern dieser oftmals auch zertrümmert wird, was bei der reinen Wasserhaemolyse nicht zur Beobachtung kommt. Die Störung der Isotonie spielt hier keine Rolle, es handelt sich vielmehr nach Ehrlich offenkundig um eine direkt protoplasmatötende Einwirkung der Giftstoffe auf das Zellstroma selbst. —

3) Toxinhaemolyse.

Das größte theoretische Interesse aber hat jene Art von Haemoloyse, welche durch organisierte Giftstoffe — Haemolysine — hervorgebracht wird und welche als Toxinhaemolyse bezeichnet werden kann.

Die Entdeckung spezifischer Haemolysine ist Bordet zu verdanken und die theoretischen Grundlagen zur Erklärung ihrer Wirkungsweise hat Ehrlich durch die Aufstellung seiner Seitenkettentheorie geliefert.

a) Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Diese geht von den Vorgängen bei der physiologischen Assimilation von Nährstoffen aus, indem sie Toxine und assimilationsfähige Nährstoffe vollkommen analogisiert. Wie diese mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen, so müssen auch jene um ihre Wirkung entfalten zu können, sich fest an Atomgruppen jener Körper ketten, auf welche sie wirken sollen. Die Einführung eines Toxins bildet nach Ehrlich den Anstoß zu einer übermäßigen Produktion jener Atomgruppen, welche das Toxin zu binden imstande sind; diese überschüssigen «Rezeptoren» werden dann von den Zellen, sagen wir von den Erythrozyten, in das umgebende Blutplasma abgestoßen und bilden, in der Blutbahn frei kreisend, die Antitoxine. Die Auslösung der Antitoxinbildung ist das wichtigste biologische Kennzeichen für die Toxinnatur eines giftig wirkenden Körpers, da nichtorganisierte Gifte niemals eine Antitoxinproduktion auszulösen vermögen.

Ganz die gleichen Vorgänge, welche hier für die Toxinwirkung angenommen werden, spielen sich alltäglich im Zelleben des Organismus physiologischerweise ab, doch treten dabei wesentlich kompliziertere Erscheinungen auf. Um die Riesenmoleküle der Eiweißnahrung verarbeiten zu können, muß sie der Organismus erst in einfachere Molekülgruppen zerlegen, und das geschieht mit Hilfe fermentartiger Substanzen, welche im Blutplasma kreisen. Die betreffenden Zellen besitzen sonach die Fähigkeit, einerseits sagen wir ein Nahrungseiweißmolekül, andererseits einen fermentartigen Körper an sich zu binden, und dieser letztere wirkt dann, sobald er an die Zelle verankert wurde, zerlegend auf das Nahrungseiweißmolekül und vermittelt seine Assimilation. Dieser fermentartige Körper, welcher von Ehrlich seiner Wirksamkeit halber als «Komplement» bezeichnet wird, ist thermolabil, er wird durch kurzes Erwärmen auf 56° C zerstört, und das betreffende Plasma wird als inaktiviert bezeichnet. Durch Zusatz einer geringen Menge von normalem Serum kann aber das Komplement wieder frei und wirksam gemacht, das betreffende Plasma also reaktiviert werden.

Jenen Rezeptorenapparat nun, welcher die Bindung einerseits des als Toxin aufzufassenden artfremden Eiweißmoleküls und andererseits des Komplements an die assimilierende Zelle vermittelt und welcher bei reichlicher Zufuhr der seine Bildung auslösenden Körper sehr leicht im Übermaße produziert und in das Blutplasma abgestoßen werden kann, bezeichnet Ehrlich seiner doppelten Verankerungsfähigkeit wegen als «Ambozeptor». Der frei im Blutplasma kreisende Ambozeptor stellt einen «Immunkörper» dar, denn er ist imstande, das eindringende Toxinmolekül im Plasma abzufangen und die etwa toxinempfindlichen Zellen vor seiner Einwirkung zu schützen — vorausgesetzt, daß auch das Komplement vorhanden ist.

Auf diesen Vorgängen beruht die aktive Immunisierung, bei welcher der zu immunisierende Organismus selbst unter der Reizwirkung wiederholter kleiner Dosen des Toxins zu einer überschüssigen Antitoxinproduktion angeregt wird. Es ist dabei ganz gleichgültig, ob es sich um ein tatsächlich giftig wirkendes Toxin, oder aber um einen assimilationsfähigen Eiweißkörper beliebiger Herkunft handelt — auch gegen unsere täglichen Nährstoffe, soweit wenigstens als sie Eiweißkörper darstellen, werden Antikörper gebildet. Das ist die künstliche, durch Vorbehandlung erzeugte Immunität, welche darauf beruht, daß die infolge dieser Vorbehandlung überschüssig gebildeten Immunkörper (Rezeptoren) frei im Plasma kreisen und die Gifte binden, ehe sie an die für sie empfindlichen Zellen herantreten und ihre schädigende Wirkung auf sie zur Geltung bringen können. Es gibt aber auch eine natürliche Immunität. Hier fehlen einfach die Rezeptoren für das betreffende Gift, dieses findet keine giftempfindlichen Zellen oder sonstigen Stoffe, also keine Bindungsmöglichkeit und muß deshalb unwirksam bleiben. So wissen wir z. B., daß die Igel von Haus aus gegenüber Schlangengiften immun sind.

b) Ihre Anwendung auf die Toxinhaemolyse.

Wenden wir uns wieder den roten Blutkörperchen zu, so müssen wir auch ihnen die Fähigkeit zuerkennen, derartige «Rezeptorenapparate» zu bilden, welche bei Überproduktion in das Blutplasma abgestoßen werden und als «Ambozeptoren» oder Immunkörper im Blutplasma kreisen. — Die Toxine, welche die Erythrozyten zu schädigen und eine Haemolyse herbeizuführen vermögen, sind nach Ehrlich

dreierlei Art: 1. giftige Pflanzenalbumosen, wie Rizin, Abrin, Krotin oder Phallin; 2. Bakteriengifte, wie Tetanolysin, Staphylotoxin, Pyozyaneus- und Streptokokkengift, und 3. endlich giftige Tiersekrete, insbesondere die Schlangengifte.

Tatsächlich sind uns klinisch haemolytische Wirkungen derartiger Infektionen und Intoxikationen bekannt. Bei den Schlangengiften ist die Haemolyse neben lokaler Nekrose und Entzündung, sobald das Gift in den Kreislauf eingedrungen ist, die Hauptwirkung und die Ursache all' der schweren Erscheinungen, welche so häufig zum Tode führen. Speziell das Kobragift wurde ja gerade in dieser Hinsicht zu ausgedehnten und theoretisch wichtigen Untersuchungen vielfach herangezogen. Aber auch bei schweren septischen Strepto- und Staphylokokkeninfektionen kann eine geradezu stürmische Haemolyse zustandekommen — es handelt sich um jene foudroyanten Sepsisfälle, die unter schwersten zerebralen und Allgemeinerscheinungen, Zyanose, Ikterus und Haemoglobinurie zu einem jähen Ende führen. Aber selbst bei minderschwerem Verlaufe und bei schließlich gutem Ausgange kommt bei Infektionskrankheiten Haemoglobinurie vor, wie das bei Scharlach mehrfach beobachtet wurde. Kürzlich wurde von Rostoski*) sogar ein Fall mitgeteilt, bei welchem im Anschlusse an eine Angina die Erscheinungen eines akuten Gelenksrheumatismus auftraten und von Haemoglobinurie und leichtem Milztumor, anscheinend ohne Haemoglobinaemie begleitet waren. Der Kranke genas. Auch bei der protozoischen Malariainfektion kann es unter ganz bestimmten Bedingungen, über welche wir später noch bei der Abhandlung dieser Erkrankungen ausführlich werden zu sprechen haben, wahrscheinlich unter Mitwirkung des medikamentös verabreichten Chinins zu Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie kommen, zu einem schweren Krankheitsbilde, welches als Schwarzwasserfieber in den tropischen und subtropischen Malariagegenden gefürchtet ist.

Aus den früher so häufig gemachten Versuchen von Transfusion mit artfremdem Blute hat man aber weiterhin schon lange die Kenntnis geschöpft, daß die roten Blutkörperchen bezw. das Blut verschiedener Tierarten sich gegeneinander nicht indifferent verhalten, sondern daß bei Ein-

*) Ref. Fol. haemat., Bd. IX, H. 3.

bringung artfremden Blutes in den Kreislauf oftmals eine sehr stürmische Haemolyse erfolgt, welche dann zu den allgemein bekannten stürmischen Krankheitserscheinungen, wie Schüttelfrost und Fieber, Dyspnoe, Zyanose, Ikterus und Haemoglobinurie führt. In Verfolgung dieser Tatsache gelang es festzustellen, daß das Blutserum eines mit roten Blutkörperchen einer anderen Tierart behandelten Tieres ein schweres Erythrozytengift für diese spezielle Tierart darstellt, und Bordet erbrachte den Beweis, daß diese Giftwirkung des Serums auf der Bildung spezifischer Haemolysine beruht. Ehrlich und Morgenroth stellten dann fest, daß die Wirkung des Haemolysins durch das Ineinandergreifen zweier Komponenten herbeigeführt wird, eines spezifischen thermostabilen Immunkörpers (Ambozeptors), welcher von den artfremden Erythrozyten quantitativ gebunden wird, und des im normalen Serum enthaltenen thermolabilen Komplements. Dieses letztere wird von den artfremden Erythrozyten nicht an sich, sondern erst durch Vermittlung des Immunkörpers gebunden, und nur auf diese Weise kann durch die Fermentwirkung des mitverankerten Komplements die Haemolyse erfolgen. Ist kein aktives Komplement im Serum vorhanden, oder wurde das Komplement vorher durch andere, zu ihm Affinität aufweisende Stoffe (Antigene) gebunden, so muß trotz des vorhandenen Immunkörpers (Ambozeptors) und trotz seiner Bindung an die artfremden Erythrozyten deren Auflösung ausbleiben. Man bezeichnet dieses Vorkommnis, auf welchem die heute zu enormer praktischer Bedeutung gelangte Wassermann'sche Reaktion beruht, als Komplementbindung oder Komplementablenkung.

Die Haemolysine bezw. deren Ambozeptoren sind streng spezifische Körper, und ebenso spezifisch sind die gegen sie etwa gebildeten Antikörper. Wir sind also gezwungen anzunehmen, daß die roten Blutkörperchen für alle Stoffe, welche lytisch auf sie zu wirken vermögen, eigene spezifische Rezeptoren besitzen, welche im Übermaß produziert und ins Plasma abgestoßen die strenge spezifischen Antilysine bilden. Die Giftempfindlichkeit der Erythrozyten erstreckt sich sehr häufig auch auf die Sera außerordentlich nahe verwandter Tierarten, ja es ist eine unbezweifelte Beobachtung, daß gar nicht so selten Erythrozyten durch das Blutserum

der gleichen Tierart aufgelöst werden. Man spricht in diesem Falle gegenüber den früher behandelten Heterolysinen nun von Isolysinen. In dieser Beziehung herrschen aber die größten individuellen Verschiedenheiten. Wenn man die Erythrozyten verschiedener Tiere derselben Art mit einem bestimmten Serum der gleichen Art prüft, so erweisen sich die Erythrozyten mancher Tiere als hochempfindlich, andere als minderempfindlich, manche wieder als vollkommen unempfindlich, wie das Ehrlich und Morgenroth speziell an Ziegen nachgewiesen haben.

Alles das gilt natürlich ebenso wie für die Versuchstiere auch für den Menschen. Es ist sehr naheliegend, daß wir Heterolysine verschiedenster Art besitzen, namentlich gegenüber jenen Tierarten, deren Eiweißkörper uns zur täglichen Nahrung dienen; wir haben aber auch Isolysine, und auch diese spielen praktisch eine Rolle. Geradeso wie die Blutkörperchen einer Tierart, wenn sie durch Transfusion in den Kreislauf des Menschen gelangen, zumeist mehr oder minder vollständig aufgelöst werden, so kann das auch mit menschlichen Blutkörperchen in wechselndem Grade geschehen, und dann werden wir bei einer Transfusion mit Menschenblut ähnliche oder sogar die gleichen schweren Erscheinungen beobachten können wie bei der Einverleibung eines artfremden Blutes. Jeder therapeutisch in Aussicht genommenen Bluttransfusion muß also, will man solche Unzukömmlichkeiten vermeiden und nicht dem Kranken eher schaden als nützen, eine Prüfung auf das Vorhandensein oder Fehlen von Isolysinen gegenüber den Erythrozyten des Blutspenders vorausgehen. Ob sich selbst bei Fehlen von Isolysinen die fremden Blutkörperchen im Kreislaufe vollständig zu erhalten vermögen, ist eine noch offene Frage, aber sicher wird das Gegenteil der Fall sein, wenn sie den vorhandenen Isolysinen des Plasmas der zu behandelnden Person gegenüber empfindlich sind.

Die paroxysmale Haemoglobinurie.

Nach Vorausschickung dieser grundlegenden Tatsachen über die Toxinhaemolyse können wir uns nun der Besprechung des Krankheitsbildes der paroxysmalen Haemoglobinurie zuwenden.

Das Krankheitsbild ist altbekannt, wurde aber erst in den letzten Jahren in Bezug auf seine Wesenheit näher erforscht. Laache führt an, daß bereits der Byzantiner Arzt Johannes Actuarius im 13. Jahrhundert das Auftreten schwarzen Harnes nach stärkerer Kälteeinwirkung beobachtete. Dann wurde die Erkrankung 1794 von Stewart eingehender beschrieben, aber erst 1854 stellte Dressler*) fest, daß es sich nicht um eine Ausscheidung von Blut, sondern von gelöstem Blutfarbstoff durch den Urin handelt. An der Aufklärung der Pathogenese unseres Krankheitsbildes in neuester Zeit hat allen voran die Wiener Schule führend gewirkt, indem sich Chvostek, Kretz, sowie Donath und Landsteiner ihrer Erforschung widmeten.

1) Ätiologische Grundlagen.

Die klinischen Erscheinungen sind Ihnen ja allen bekannt, und ich will mich nur auf eine ganz kurze Skizze derselben beschränken. Es handelt sich um eine bei bestimmten Individuen anfallsweise unter ganz bestimmten Bedingungen eintretende Haemoglobinurie, deren Anfälle gewöhnlich nach kurzen Prodromen durch einen Schüttelfrost mit folgendem Fieber eingeleitet werden. Schon in den Kinderjahren kommen die Anfälle vor, zumeist werden sie allerdings im späteren Lebensalter, etwa nach dem 20. Jahre beobachtet. Sehr bemerkenswert ist es, daß bei einer außerordentlich großen Anzahl der Fälle anamnestisch oder durch den positiven Ausfall der Wassermann'schen Probe eine selbstüberstandene oder eine hereditäre Syphilis erwiesen oder doch im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht wird. Die Wassermann'sche Reaktion wurde in neuester Zeit auch in vielen Fällen, wo anamnestisch keinerlei Anhaltspunkte für eine vorausgegangene Lues gefunden werden konnten, mit positivem Ergebnis angestellt, und es ist in dieser Hinsicht von großem Belang, daß Moro und Noda**) feststellen konnten, «daß die an der Syphilisreaktion beteiligten unbekannten Serumstoffe mit dem haemolytischen Zwischenkörper des Haemoglobinurikerserums nichts zu tun haben». — Unklarer sind die Beziehungen der Malaria zu echter paroxysmaler Haemoglobinurie, weil wir ja wissen, daß bei der Malaria tropica unter anderen Bedingungen Haemoglobinurie zur Beobachtung kommt. Hervorgehoben wird auch

*) Virchows Archiv, Bd. 6, 1854.
**) Münchner mediz. Wochenschr., 1909, Nr. 11.

von mancher Seite die Bedeutung des Scharlachs in der Ätiologie bezw. in der Vorgeschichte unserer Krankheit, von welchem wir ebenfalls wissen, daß er selbst gelegentlich eine Haemoglobinurie hervorrufen kann. Auch ist ein familiäres Vorkommen der Erkrankung in einelnen Fällen beobachtet worden.

2) Gelegenheitsursachen der Anfälle.

Praktisch und theoretisch von größter Wichtigkeit sind nun die Gelegenheitsursachen für das Auftreten der Anfälle. Die größte Rolle spielt von jeher die Einwirkung der Kälte auf die zur Krankheit disponierten bzw. auf die von ihr befallenen Individuen. Während sie sich bei warmer Temperatur, etwa im Sommer, Frühjahr und Herbst vollkommen wohl fühlen und nie einen Anfall bekommen, treten die Anfälle gehäuft auf, wenn beträchtliche Kältegrade auf ihren Körper einzuwirken vermögen, namentlich wenn größere Körperanteile wirklich der Kältewirkung ausgesetzt wurden. Das bloße Sichaufhalten in kalter Luft bei Schutz der Körperoberfläche vor direkter Kältewirkung genügt nicht. Dagegen sind Durchnässung bei kaltem Wetter oder ein kaltes Bad oder nur längerdauernde Kälteeinwirkung auf Füße oder Hände im Freien oder im Bade (kaltes Hand- oder Fußbad) besonders wirksam. — Aber die Kälte ist zwar das gewöhnlichste und mächtigste Agens zur Auslösung der Anfälle, nicht aber das einzige. Schon bei der Kälteeinwirkung wird von manchen Autoren Gewicht darauf gelegt, daß die betreffenden Menschen auf sie bei labilem Vasomotorensystem mit einer besonders starken allgemeinen peripheren Gefäßkontraktion reagieren, und dieser Reaktion wird dann mehrfach eine Bedeutung für das Entstehen der Anfälle zugesprochen; ja Murri*) betrachtet die Krankheit direkt als eine vasomotorische Neurose. Auch Chvostek**) schreibt den durch periphere Gefäßkontraktion entstehenden Kreislaufveränderungen, welche nicht nur unter dem Einfluß der Kälte, sondern auch unter jenem großer Muskelleistungen (anstrengender Märsche z. B. bei Soldaten) oder auch unter psychischen Einflüssen (Shok und sonstige Aufregungen) eine hervorragende Rolle für die Entstehung des Anfalles zu. — Mitunter sind überhaupt auslösende Ursachen für die einzelnen Anfälle nicht festzustellen.

*) Zit. nach Chvostek.
**) Über das Wesen der paroxysmalen Haemoglobinurie, Wien u. Leipzig, 1894.

3) Verlauf des Anfalles.

a) Allgemeinbild.

Was den klinischen Verlauf des Anfalles betrifft, so gebe ich nur eine kurze Skizze. Der Anfall beginnt, sagen wir (wie gewöhnlich) nach einer Kälteeinwirkung, mit einem Gefühl von Unbehagen, Kälte, Ziehen in den Gliedern und zumeist, wie ich selbst beobachten konnte, mit einem ganz auffallenden, krampfhaften, ununterdrückbaren Gähnen. Dann kommen bald stärkere Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeiten bis zum Erbrechen und unter Schüttelfrost eine allgemeine Gefäßkontraktion; dann Fieberanstieg bis auf 39—40°. Das Fieber behält seine Höhe nur ganz kurze Zeit, sinkt dann allmählich unter Schweißausbruch, und nach 2—3 oder längstens nach 6—12 Stunden sind alle subjektiven Beschwerden bis auf eine bald vorübergehende Abgeschlagenheit geschwunden. — Bei längerdauernden und häufigen Anfällen kommt es manchmal zu einer leichten Schwellung von Milz und Leber und zu einem ganz leichten, flüchtigen Ikterus. Auch Urtikariaausbruch wird oftmals beobachtet.

b) Harn und Nierenveränderungen.

Noch während des Anfalles oder im unmittelbaren Anschluß an ihn wird nun ein auffällig dunkler, braunroter bis beinahe schwarz gefärbter Urin abgesondert, in welchem man spektroskopisch zumeist deutlich Methaemoglobin entweder allein oder noch in Verbindung mit Oxyhaemoglobin nachweisen kann. In einigen Fällen (Krokiewicz, s. u.) konnte ausschließlich Oxyhaemoglobin nachgewiesen werden. — Die chemischen Blutreaktionen sind natürlich ebenso wie die Eiweißproben stets positiv. Mikroskopisch aber finden sich keinerlei Erythrozyten oder Erythrozytenschatten, oder höchstens vereinzelte Exemplare davon, sondern regelmäßig nur braune Körner eines vom Blute abstammenden Pigmentes teils frei, teils in erythrozytenähnlichen kleinsten Häufchen, teils selbst Zylinder bildend, teils wieder hyalinen oder epithelialen Zylindern aufgelagert. Ausnahmsweise sind auch Haemin- oder Haematoidinkristalle beobachtet worden. Oftmals sieht man reichlich Kristalle von oxalsaurem Kalk. Im Anschlusse an die (Met-) Haemoglobinurie wird häufig noch eine kürzer oder länger dauernde Urobilinurie bezw. Urobilinogenurie beobachtet, wie ich das selbst sah und wie es neuerdings besonders E. Meyer und Emmerich *)

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 96, H. 3–4.

hervorheben. Von Moro und Noda wurde in einem leichten, künstlich erzeugten Anfalle bei vorhandener Haemoglobinaemie, aber fehlender Haemoglobinurie eine flüchtige Eiweißausscheidung durch den Harn auf der Höhe des Anfalles gesehen.

Nach häufig wiederholten Anfällen entwickeln sich chronisch-entzündliche Veränderungen in der Niere selbst, deren Elemente dann (stärkere Albuminurie und Zylinder) sowohl während der Anfälle als zwischen ihnen im Harne gefunden werden. Anatomische Beobachtungen liegen nur in sehr geringer Zahl vor, da die Erkrankung an sich kaum jemals zum Tode führt. Widal und Dieulafoy hatten übrigens Gelegenheit einen Kranken, der mitten im Anfalle gestorben war, anatomisch zu untersuchen. Sie fanden in den Nieren Pigmentablagerungen, welche jenen bei Malaria ähnlich waren, außerdem interstitielle Bindegewebsvermehrung, welche die Autoren mit den wiederholten vorausgegangenen Anfällen in Zusammenhang bringen. Dieser Fall scheint bisher der einzige zu sein, welcher an der Erkrankung selbst, und zwar im Anfalle gestorben ist. — Sonst ist der Verlauf ein gutartiger, in einzelnen Fällen ist auch über Heilung berichtet worden — ob sie wirklich eine endgültige war, entzieht sich wohl der Beurteilung.

c) Blutbefunde.

Über die Blutbefunde in der Anfallszeit und auch in anfallsfreien Perioden liegen mehrfache Berichte vor, die allerdings keine volle Übereinstimmung erkennen lassen. Die wichtigste Frage ist naturgemäß die, ob sich eine Haemoglobinaemie im Kreislaufe nachweisen läßt. Zuerst wurde dieser Nachweis tatsächlich von Küssner*) durchgeführt, aber später ist die Haemoglobinaemie wieder in manchen Fällen vermißt worden, so zuletzt konstant von Scheidemantel**) und von Rosin***). Man ist in solchen Fällen geneigt anzunehmen, daß die Zerstörung der Erythrozyten entweder größtenteils oder ausschließlich erst in den Nieren erfolgt. Diese Frage muß vorläufig offen bleiben, es liegt aber immerhin sehr nahe anzunehmen, daß bei schwachen Anfällen die Erscheinungen der Haemolyse in der

*) Deutsche mediz. Wochenschr., 1879.
**) Münchner mediz. Wochenschr., 1909, Nr. 48.
***) Verhandlungen des 27. Deutschen Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden, 1910.

Raumeinheit des Blutes so geringe sind, daß sie sich bei der hierauf gerichteten Untersuchung dem direkten Nachweise entziehen, während sie doch in der gesamten Blutmenge ausgiebig genug sind, um die klinischen Erscheinungen und auch die Haemoglobinausscheidung durch den Harn herbeizuführen. Auch das letztere scheint nicht unbedingt notwendig zu sein: Es sind z. B. von Reale[1]) Fälle von paroxysmaler Urobilinurie beschrieben worden, welche offenbar nichts anderes sind als rudimentäre Haemoglobinaemie-Paroxysmen ohne Ausscheidung unveränderten Haemoglobins.

Bei ausgesprochener Erkrankung mit schweren Anfällen wurden durchschnittlich etwa die folgenden Befunde erhoben: Zwischen den Anfällen normale oder kaum herabgesetzte Erythrozytenzahl und sonst normaler morphologischer Befund. Pel[2]) allerdings berichtet über einen Fall mit 6—8, ja sogar 9 Millionen Erythrozyten, welche Vermehrung er direkt als eine Folgeerscheinung des zeitweiligen Einwirkens haemolytischer Substanzen auffaßt. — Während des Anfalles wird eine je nach der Stärke wechselnde Abnahme der Erythrozytenzahl und des Haemoglobingehaltes notiert, die übrigens rasch wieder ersetzt wird. Die Erythrozytenverminderung kann auch bedeutende Grade erreichen: Laache[3]) erwähnt einen Fall, in welchem die Erythrozytenzahl bis auf 2.2 Millionen und auch der Haemoglobingehalt dementsprechend herabgesetzt war. Grawitz[4]) berichtet von einem Kranken, der vor dem Anfalle 4.75 Millionen und gegen Ende des Anfalles 3.62 Millionen Erythrozyten hatte, und in dem Falle von Scheidemantel sanken die Erythrozyten während des Anfalles von 3.2 Millionen auf 1.5 Millionen, obwohl im Blute selbst keine Haemolyse nachweisbar war. — Ich selbst hatte nur einmal Gelegenheit, das Blut unmittelbar vor und dann im Hitzestadium eines künstlich hervorgerufenen ganz leichten Anfalles zu untersuchen. Vor dem Anfalle zählte ich 5.181.000 Erythrozyten und 8200 Leukozyten bei vollkommen normalem morphologischem Befunde, 2½ Stunden später, zu Beginn des Hitzestadiums des Anfalles aber fand ich 5.757.000

[1]) Siehe Fol. haemat., Bd. 9. H. 3, Referat über De Renzi.
[2]) Niederländisch; Ref. Fol. haemat., Bd. 6, 1908.
[3]) In Ebstein und Schwalbe, Handbuch der praktischen Medizin, Bd. I, Stuttgart, 1905.
[4]) Pathologie des Blutes, III. Auflage, 1907.

Erythrozyten und 8300 Leukozyten. Sichere morphologische Veränderungen der Erythrozyten waren nicht zu sehen. Von anderen Autoren aber werden, wenigstens bei schweren Anfällen, ausgesprochene Veränderungen des Blutbildes beschrieben: so das Vorkommen von unregelmäßig gestalteten und teilweise oder fast vollkommen ausgelaugten Erythrozyten und von Erythrozytentrümmern, eine Herabsetzung der Rollenbildung, Vermehrung des Fibrins bezw. der Gerinnbarkeit, Vermehrung der Blutplättchen. Von verschiedenen Seiten wird auch eine rubinrote Färbung des Blutplasmas, selbst wenn es unter Anwendung der allergrößten Vorsichtsmaßregeln gewonnen worden war, und das Vorhandensein der Oxyhaemoglobinstreifen in dem zellfreien Plasma gemeldet, so unter anderen auch von Grawitz in dem bereits erwähnten Falle, ferner neuerdings von Moro und Noda und von Erich Meyer und Emmerich. — Die Leukozytengesamtzahl scheint keine wesentliche Veränderung zu erfahren, dagegen wurde während des Anfalles namentlich von E. Meyer und Emmerich eine brüske Verminderung der Lymphozyten und ein fast völliges Verschwinden der Eosinophilen beobachtet, während Benjamin*) nach dem Anfalle eine relative Eosinophilie bis zu 6% (gegenüber 1.2% vor dem Anfalle) beobachtete.

4) Pathogenese.

Das Interessante an unserer Krankheit ist aber weder das klinische Bild noch der haematologische Befund, sondern das ist die Frage nach dem Entstehungsmechanismus der Anfälle. Da die unendliche Überzahl der Menschen alle jene Schädlichkeiten, welche die Anfälle unserer Krankheit auszulösen vermögen, ohne jede pathologische Reaktion vertragen, muß eine besondere Disposition der Kranken angenommen werden und es liegt nahe, dieselbe in einer verminderten Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegenüber der Kälte und gegenüber anderen mechanischen oder sonstigen Einflüssen zu suchen. Lange Zeit begnügte man sich mit einer solchen allgemeinen Erklärung und meinte höchstens weiterhin, daß in sehr vielen Fällen vorausgegangene Syphilis den Anstoß zu dieser minderen Widerstandskraft der Erythrozyten gegeben habe. Ehrlich**) schloß sich zunächst der Anschauung von der verminderten

*) Anhang zur Arbeit von Moro und Noda, s. o.
**) Verhdlg. d. Berliner Vereines f. innere Med., 1881.

Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber Kälteeinwirkung an, da er ihren Zerfall im Blute eines abgeschnürten und in Eiswasser gesteckten Fingers nachweisen konnte. Später[1] aber ließ er diese Meinung fallen, weil er in vitro eine herabgesetzte Resistenz der Erythrozyten gegenüber Kälteeinwirkung nicht feststellen konnte, und nimmt an, daß sich unter dem Einfluß der Kälte bei den disponierten Individuen, vielleicht durch Sekretion seitens der Gefäße, fermentartige Agenzien bilden, welche das Diskoplasma der Erythrozyten schädigen und dadurch den Haemoglobinaustritt bedingen. Chvostek hält hingegen an der Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen fest, aber nicht gegenüber der Kälte, sondern im allgemeinen gegenüber mechanischen Einflüssen, und er stützt sich dabei auf die entsprechenden Ergebnisse von Schüttelversuchen. Nach Dappers und Chvosteks Beobachtungen kann man durch Abschnüren eines Fingers auch ohne Kälteeinwirkung eine Erythrozytolyse erzeugen, und die Hauptrolle für deren Entstehung schreibt Chvostek den hiebei unausweichlichen und auch bei den natürlichen Haemoglobinurieanfällen stets vorhandenen Zirkulationsveränderungen zu. Eine ähnliche Annahme machen auch Mannaberg und Donath[2], welche ebenso wie Murri eine Resistenzverminderung der Haemoglobinuriker-Erythrozyten gegenüber Kohlensäure beobachteten und sonach dem infolge der Kreislaufstörungen gesteigerten Kohlensäuregehalte des Blutes eine Rolle für die Haemolyse zuschreiben. Auf diese Annahme kommt in neuester Zeit wieder Hijmans van den Berg[3]) zurück, welcher allerdings unter Zugrundelegung einer Toxinhaemolyse einen diese begünstigenden Einfluß der Kohlensäure annehmen zu müssen glaubt. Denn bei genügender Anwesenheit von Sauerstoff wird das Blut seiner Kranken (in vitro) auch durch beträchtliche Abkühlung nicht geschädigt, während bei Kohlensäureüberladung schon durch eine geringe Abkühlung auf 25° starke Haemolyse hervorgerufen wird. Donath[4] hat dann zunächst bei 5 Fällen die Resistenz der roten Blutkörperchen eingehender geprüft. Er konnte eine

[1]) Charité-Annalen, Bd. 10, 1885, und Berl. klin. Wochenschr., 1890.
[2]) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 65, Heft 3—4.
[3]) Berliner klin. Wochenschr., 1909, Nr. 29 u. 35, u. Fol. haemat., Bd. 9, H. 3, Referat aus dem Niederländischen.
[4]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 52, 1—2.

Herabsetzung derselben gegenüber der Kälte nicht nachweisen, gegenüber mechanischen Schädlichkeiten nur eine geringe, und auch diese nicht regelmäßig. Auch vermochte er nicht eine abnorme isolytische oder autolytische Fähigkeit der Haemoglobinuriker-Blutsera nachzuweisen. Trotzdem kam er durch kritische Würdigung der vorliegenden Befunde zu der vorläufig noch nicht zu beweisenden Annahme einer haemolytischen Wirkung des Blutplasmas, wie das schon vorher nach Ehrlich eine ganze Reihe von Autoren, darunter Hayem und mehrere italienische Forscher vermutet hatten. Dann gelang es auch Kretz*), in einem Falle eine auffällige Leichterlöslichkeit der Haemoglobinuriker-Erythrozyten durch das eigene und durch fremdes Serum gegenüber den Vergleichsproben festzustellen, während das Serum des Kranken keine abnorme haemolytische Kraft entfaltete. Besonders stark war die Löslichkeit gegenüber dem aus dem stark abgekühlten Arme eines an Herpes zoster leidenden Kranken entnommenen Blutserum gewesen. Kretz schließt hieraus einerseits auf das reichliche Vorhandensein von haemolytischen Ambozeptoren an den Erythrozyten des Haemoglobinurikers und andererseits auf eine Komplementvermehrung des Blutserums unter Kälteeinwirkung.

Zu einem mehr befriedigenden Ergebnis kamen erst 1904 Donath und Landsteiner**), indem sie im Experimente möglichst genau die Bedingungen der Anfallsauslösung beim Lebenden nachahmten. Während es ihnen bei gewöhnlicher Temperatur nicht gelang, eine abnorm starke haemolytische Wirkung des Haemoglobinuriker-Serums oder Plasmas gegenüber eigenen und fremden Erythrozyten nachzuweisen, bekamen sie eine solche stets dann, wenn sie das durch die gleiche Menge einer ¼% Kaliumoxalatlösung in physiologischer Kochsalzlösung flüssig erhaltene Blut zunächst durch eine halbe Stunde in Eiswasser stellten und dann die Mischung wieder für 2—3 Stunden bei 37° in den Brutofen brachten. Sie konnten zur Klärung des Vorganges weiterhin nachweisen: 1. daß die bloße Abkühlung der (gewaschenen) Erythrozyten oder des von den Erythrozyten getrennten Plasmas das gleiche Ergebnis nicht zu ermöglichen

---

*) Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 18.

**) Münchner mediz. Wochenschr., 1904, Nr. 36 und Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 58, 1905.

vermochte, 2. daß die Abkühlung der gewaschenen Haemoglobinuriker-Erythrozyten mit einem fremden Serum ebenfalls die Haemolyse nicht ermöglichte, 3. daß die Haemolyse ausbleibt, wenn man das Haemoglobinurikerplasma vor der gemeinsamen Abkühlung mit den zugehörigen Erythrozyten entweder durch längere Zeit auf 45° oder durch kurze Zeit auf 55° erwärmt, und endlich 4. daß nach gemeinsam erfolgter Abkühlung von Haemoglobinuriker-Erythrozyten und zugehörigem Serum das letztere vor der Erwärmung durch ein beliebiges aktives Normalserum ersetzt werden kann, ohne daß der Haemolyse Eintrag geschieht, während sich ein inaktiviertes Normalserum als unwirksam erwies. — Zur Erzielung der Lyse ist 5. nicht unbedingt eine Abkühlung auf 0° erforderlich, sie erfolgt auch nach Abkühlung auf + 5° oder + 10° ebensogut; als obere Grenze sind etwa +15° anzusehen.

Aus diesen Versuchen ergeben sich mit zwingender Logik die folgenden Schlüsse: Die Haemolyse im Blute des Haemoglobinurikers ist das Ergebnis der Wirkung eines komplexen, aus Ambozeptor (Zwischenkörper) und Komplement (Alexin) entstehenden echten, im Blutplasma enthaltenen Haemolysins, welches aber nicht bei gewöhnlicher Temperatur, sondern erst nach einer unter Abkühlung erfolgten Sensibilisierung der Erythrozyten durch das zugehörige Serum in der Art wirksam wird, daß sich der spezifische Ambozeptor des Serums in der Kälte an die Erythrozyten verankert, während das zur Erzeugung der Lyse erforderliche Komplement erst bei Wiedererwärmung zur Geltung kommt. Das Komplement ist kein spezifisches, es findet sich auch im normalen Blutplasma vor. Offenkundig ist die Komplementwirkung nicht nur in vitro, sondern auch im Kreislaufe bei unversehrter Gefäßwand und im ungeronnenen Blute vorhanden.

Zur Kontrolle ihrer Versuche machten Donath und Landsteiner analoge Untersuchungen bei 195 anderen Fällen mit vollkommen negativem Ergebnisse. Nur bei 6 Paralytikern (von 65 untersuchten) fanden sie eine Haemolyse und hielten diese Fälle für solche von «latenter Haemoglobinurie», die mangels genügender Abkühlung des intravaskulären Blutes nicht manifest werden konnte. Sie finden dieses Vorkommnis wegen der sehr wahrscheinlich

luetischen Ätiologie beider Affektionen ganz begreiflich. Anzuführen wäre noch, daß die Autoren die gegenüber mechanischen und haemolytischen Schädlichkeiten mitunter etwas herabgesetzte Resistenz der Erythrozyten auf die längerdauernde Einwirkung des haemolytischen Plasmakörpers zurückführen, und daß weiter das Ergebnis des Kretz'schen Versuches durch eine Anfrage ihrerseits aufgeklärt wurde, da das von ihm verwendete Blut vor dem Versuche längere Zeit an einem kühlen Orte aufbewahrt worden war.

Die Ergebnisse von Donath und Landsteiner sind die Grundlagen aller seither zur Erklärung der paroxysmalen Haemoglobinurie gemachten Versuche und sie haben, wie man wohl sagen darf, alle Anfechtungen der Nachuntersuchungen siegreich überstanden. Wohl wurden wiederholt negative Ergebnisse bei gleicher oder ähnlicher Versuchsanordnung erhoben, aber es haben sich durch deren Aufklärung nur Erweiterungen der durch die grundlegenden Versuche geschaffenen Anschauungen, nicht aber hat sich deren Unrichtigkeit ergeben.

Zunächst wurde durch Erich Meyer und Emmerich*) und dann durch Moro und Noda festgestellt, daß im Blute der Haemoglobinuriker sowohl der Ambozeptoren- als insbesondere der Komplementgehalt großen Schwankungen unterliege. Bei negativem oder schwachem Ausfall der Haemolyse kann also noch eine positive Reaktion erzielt werden durch Verwendung eines großen Serumüberschusses oder durch Zusatz einer geringen Menge von Normalserum. Weiter wiesen Moro und Noda nach, daß die während der Abkühlung erfolgte Bindung von Erythrozyten und Zwischenkörper (Ambozeptor) bei der nachfolgenden Erwärmung wieder vollständig aufgehoben wird, soferne nicht vorher ausreichende Komplementwirkung eintritt. Außerdem finden diese Autoren eine rapide, aber sehr flüchtige Steigerung des Komplementgehaltes im Anschlusse an einen Kälteversuch in vivo, während das Komplement nach dem Anfall vollkommen fehlte. Alle diese Beobachtungen bestätigen auch E. Meyer und Emmerich in ihren Fällen und sie nehmen eine lokale Entstehung des Komplementes an. Was die roten Blutkörperchen betrifft, so konnten die

*) Münchner mediz. Wochenschr., 1908, Nr. 41.

Autoren eine Schädigung durch die bloße Bindung des Ambozeptors nicht nachweisen, fanden sie gegenüber hohen und niedrigen Temperaturen und gegenüber anisotonischen Salzlösungen normal resistent, empfindlicher als normal aber gegenüber mechanischen Schädigungen (wie Chvostek und Donath), gegenüber Saponin und Essigsäure und insbesondere gegenüber Temperatur schwankungen, bei deren Einwirkung auch die sonstigen Schädigungen stärker ausfielen. Mitunter kommt endlich die Haemolyse ohne Mitwirkung von Kälte zustande.

Wenn wir jetzt noch in Kürze auf die negativen Ergebnisse, welche manche Forscher, wie A. A. und C. Hijmans van den Berg, Czernecki*) und zum Teile Grafe und Müller**), Erich Meyer und Emmerich sowie Rosin***) bei der Anstellung der Versuche nach Donath und Landsteiner erhoben haben, so ist zunächst zu bemerken, daß keiner dieser Autoren an der wesentlichen Grundlage der Schlußfolgerungen von Donath und Landsteiner zweifelt, wonach ein komplexes echtes Toxin-Haemolysin die Ursache der Krankheitsanfälle darstellt. Es handelt sich hauptsächlich nur um Fragen der Versuchsanordnung und um verschiedene Vorkehrungen, den negativen Ausfall unter gewöhnlichen Verhältnissen durch Verbesserungen des Vorgehens zu beheben oder trotz der Annahme eines Haemolysins zu erklären. Zugleich geben uns diese Forschungen aber weitere Einblicke in das Wesen der Krankheit.

Zunächst fand Hijmans van den Berg, daß in seinen Fällen der Donath-Landsteiner'sche Versuch negativ ausfiel, wenn er das Blut bei einer niedrigeren Temperatur als 37° gerinnen ließ, und er nimmt an, daß die Haemolysine durch den Gerinnungsakt bei Körpertemperatur erzeugt werden, was allerdings schwer zu begreifen ist, da sie ja auch im ungeronnenen Blute sowohl intra vitam als in vitro bei der ursprünglichen Donath-Landsteiner'schen Versuchsanordnung mit Oxalatblut vorhanden sind. Rosin nimmt hiegegen an, daß bei Abkühlung während der Gerinnung sowohl Ambozeptor als insbesondere Komplement in

*) Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 42.

**) Archiv f. exp. Path. und Pharm., Bd. 59.

***) Verhandlungen des 27. Deutschen Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1910.

den Blutkuchen übergehen. Auch Rosin hatte aber stets positiven Ausfall des Versuches, wenn er das Blut sofort nach Entnahme ohne Abkühlung in den Brutschrank brachte und dort gerinnen ließ, während er sonst in dem einen Falle wechselnden, in dem anderen konstant negativen Ausfall gehabt hatte. Dieses Vorgehen scheint also, wenn man nicht mit Blutplasma, sondern mit Serum arbeitet, überhaupt erforderlich zu sein, um positive Ergebnisse zu erzielen. Trotz alledem aber haben Erich Meyer sowohl als Neubauer*) auch bei solcher Versuchsanordnung negative Ergebnisse bekommen: Es muß also wohl Fälle von paroxysmaler Haemoglobinurie geben, welche sich dem gewöhnlichen Schema nicht einfügen. Zu bemerken ist dabei, daß speziell der Fall von Neubauer nicht eine Kältehaemoglobinurie darstellt, und daß bei ihm ganz analoge Muskelstörungen zugleich mit den Anfällen auftraten wie bei der schweren Haemoglobinurie der Pferde.

Weiterhin habe ich schon oben davon Erwähnung getan, daß Hijmans van den Berg dem Vorhandensein von Kohlensäure in größerer Menge eine ganz hervorragende Rolle für die Entstehung des haemoglobinurischen Anfalles zuschreibt. Bei Vorhandensein dieses Gases kommt die Haemolyse schon unter Vermittlung einer geringen Abkühlung des Blutes unter 37° zustande. Ihm schließt sich in Bezug auf die hohe Bedeutung der Kohlensäure für das Zustandekommen der Anfälle mit besonderem Nachdrucke neuerdings Krokiewicz**) an. Wie hier der Kohlensäure, so wird andererseits von Rosin ebenso wie früher schon von vielen Autoren, so bekanntlich von Murri und von Chvostek, vasomotorischen Störungen ein maßgebender Einfluß auf das Zustandekommen der Anfälle bzw. der Haemolyse zugesprochen. Rosin nimmt an, daß bei den betreffenden Kranken den Vasomotoren die Fähigkeit fehlt, durch Zusammenziehung der Gefäße in den der Kältewirkung ausgesetzten Körperteilen eine zu langedauernde Blutabkühlung zu verhüten. Rosin hat auch neuerlich die Resistenz der roten Blutkörperchen geprüft und den schon früher bekannten Resistenzverminderungen eine solche gegen-

*) Verhandlungen des 27. Deutschen Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1910, Diskussion zum Vortrage von Rosin.
**) Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 14.

über destilliertem Wasser angefügt: die Haemoglobinuriker-Erythrozyten werden durch destilliertes Wasser momentan gelöst, während normale Erythrozyten bei gleicher Versuchsanordnung mindestens 1 Minute brauchen. Der Autor wirft mit Bezug auf diese Ergebnisse die Frage auf, ob nicht wirklich als Ursache des ganzen Krankheitsbildes doch eine primäre Schädigung der Erythrozyten, etwa auf Basis einer luetischen Infektion anzusehen sei, und ob nicht diese geschädigten Erythrozyten als Antigene und Produzenten des Kälte-Autohaemolysins anzusehen sind, wie das schon Erich Meyer und Emmerich in Erwägung gezogen hatten. Endlich erörtert auch Rosin noch einmal die Entstehung der Haemoglobinurie mit Rücksicht darauf, daß er in seinen zwei Fällen während des Anfalles niemals gelöstes Haemoglobin im Blute hatte nachweisen können. Haemoglobinaemie ist also zum Entstehen der Haemoglobinurie nicht notwendig. Rosin nimmt vielmehr mit Hayem, Murri, Scheidemantel und anderen Autoren an, daß die Nieren hiebei eine wesentliche Rolle spielen. Die Haemolyse beginnt allerdings im Blute: «In den der Kälte ausgesetzten, vasomotorisch schlecht versorgten Körperteilen tritt das beim Haemoglobinuriker stets vorhandene Kälte-Autolysin an die Erythrozyten heran; in der Wärme des Körpers und unter Zutritt des Komplements beginnt der Prozeß. Aber noch vor der Auflösung tritt wieder Trennung des Haemolysins von den Erythrozyten ein, sie werden nicht aufgelöst, aber geschädigt. Diese geschädigten Erythrozyten werden von den Nieren abgefangen. Hier, bei der Passage der Malpighi'schen Knäuel tritt der Zerfall weiter ein. Ein Teil des Haemoglobins geht in Lösung, ein anderer, der noch nicht so weit angegriffen ist, geht nur den körnigen Zerfall ein und kommt in dieser Form in die Harnwege.»

Wenn ich jetzt zum Schlusse noch einmal hervorhebe, daß von geradezu allen Autoren die enorme ätiologische Bedeutung der Lues für das Zustandekommen der typischen paroxysmalen Haemoglobinurie nicht nur zugegeben, sondern mit Nachdruck hervorgehoben wird und daß Fälle, in denen weder klinisch-anamnestisch noch durch den positiven Ausfall der Wassermann'schen Probe die Lues sichergestellt werden konnte, als größte Ausnahmen und eventuell als genetisch anders aufgefaßt werden als die postluetischen Fälle,

so glaube ich Ihnen im wesentlichen alles das mitgeteilt zu haben, was die neueren Forschungen über das Wesen und die Entstehung der paroxysmalen Haemoglobinurie zu Tage gefördert haben.

Aber es ist nicht so leicht, alles das Gesagte zu überblicken und entsprechend zusammenzufassen, ich möchte Ihnen daher durch eine abschließende Sichtung bei dieser Aufgabe zu Hilfe kommen.

Allgemein als Tatsache anerkannt ist es heute, daß die Anfälle der paroxysmalen Haemoglobinurie durch Vermittlung eines komplexen, im Sinne Ehrlichs sich aus Ambozeptor (Zwischenkörper) und Komplement (Alexin) zusammensetzenden echten Haemolysins herbeigeführt werden, daß es sich also um einen Vorgang der Autolyse handelt, der durch gewisse Schädlichkeiten ausgelöst wird. Ambozeptor und Komplement dürften, wenn auch in wechselnder Menge, im Blute des Haemoglobinurikers ständig, auch in der anfallsfreien Zeit vorhanden sein; um aber eine Bindung dieser Körper an die Erythrozyten und damit den haemolytischen Effekt zu erzielen, ist das Zutreffen gewisser Bedingungen erforderlich. Die wichtigste Rolle, aber nicht die ausschließliche, spielt zweifellos unter diesen Bedingungen die Kälteeinwirkung auf mehr minder ausgedehnte Körperteile. Die Bedeutung der Kältewirkung ist insbesondere durch den Donath-Landsteiner'schen Versuch erwiesen worden. Aus ihm ergibt sich, daß der Ambozeptor des Lysins während der Kälteeinwirkung an die Erythrozyten gebunden wird, während die Lyse selbst durch Vermittlung des Komplementes erst bei wieder eingetretener Erwärmung zustandekommt. Doch kann in vitro dieser Versuch öfters auch bei Vorhandensein des Haemolysins negativ ausfallen oder nur durch bestimmte Vorsichtsmaßregeln (s. o.) positiv erhalten werden. Nur in wenigen Fällen kommen Anfälle auch ohne Kältewirkung zustande. In diesen Fällen und übrigens auch bei der Kältewirkung dürften vasomotorische Störungen eine wesentliche Rolle für das Zustandekommen des Anfalles spielen; bei Einwirkung ausschließlich psychischer Einflüsse (Shok) auf die Auslösung der Anfälle könnten sie sogar die einzigen wirksamen Faktoren sein. Es ist leicht möglich, daß hiebei eine Kohlensäureüberladung des Blutes infolge der Kreislaufstörung die hauptsächlichste oder doch eine wesentliche

Bedeutung hat. Auf der anderen Seite aber sind sicher auch die Erythrozyten der Haemoglobinuriker nicht vollauf normal, denn es wurde von verschiedenen Seiten eine herabgesetzte Widerstandskraft derselben gegenüber mechanischen Schädigungen, gegenüber Temperaturschwankungen, gegenüber destilliertem Wasser, Saponinsubstanzen und auch gegenüber dem Kältelysin selbst übereinstimmend festgestellt, wenn sie auch gegenüber direkter Kältewirkung und gegenüber anisotonischen Salzlösungen sich als normal erwiesen. Es ist möglich, daß die vielleicht größtenteils infolge vorausgegangener Syphilis in dieser Weise primär geschädigten Erythrozyten selbst den Anstoß zur Bildung des Haemolysins abgeben.

Einheitlich ist also bei der ganzen Krankheit offenkundig nur der pathogenetische Vorgang, währenddem die ursächlichen Grundlagen und auch die unmittelbar auslösenden Ursachen verschiedenartig sein können und noch nicht abschließend erforscht sind.

In sehr vielen Fällen erfolgt nach den vorliegenden Beobachtungen, die zu bezweifeln kein zwingender Grund vorliegt, die Auflösung eines Teiles der Erythrozyten schon in der Kreislaufbahn, und dementsprechend findet sich dann freies Haemoglobin im Plasma und sind Zerfallserscheinungen an den Erythrozyten im Kreislaufe nachweisbar. Das muß aber nicht unbedingt der Fall sein. Es kann auch so sein daß nur die als eine Vorstufe der Auflösung zu betrachtende Schädigung der Erythrozyten durch die Verankerung von Zwischenkörper und Komplement im Kreislauf erfolgt, und daß die Haemoglobinabscheidung erst während des Kreisens durch die Malpighi'schen Knäuel der Niere stattfindet; übrigens handelt es sich bei diesen Unterschieden meiner Meinung nach höchstwahrscheinlich nur um verschiedene Stärkegrade desselben Prozesses. Im Wesen ist doch eine Haemoglobinaemie die Grundlage der erst sekundär zu Tage tretenden Haemoglobinurie.

Wenn also durch diese Aufklärungen der modernen Forschung der Entstehungsmechanismus der haemoglobinurischen Anfälle ziemlich einwandfrei festgestellt wurde, so sind in der Pathologie unserer Erkrankung doch immer noch eine ganze Reihe wichtiger Fragen zu lösen, vor allem die, durch welche ätiologischen Einflüsse es zu der vielleicht als

primär anzunehmenden Schädigung der Erythrozyten und zur Bildung des Autolysins kommt, und inwieweit die Syphilis dabei eine Rolle spielt. Auch wenn wir die Syphilis trotz der einzelnen Fälle, in denen gar kein Anhaltspunkt für eine solche Erkrankung vorliegt, als die regelmäßige Veranlassungsursache der Erkrankung hinstellen wollten, bliebe doch noch der Umstand aufzuklären, warum so wenig Syphiliskranke Haemoglobinuriker sind. Auch spricht außer den in dieser Beziehung trotz modernster Prüfung negativ gebliebenen Fällen der Umstand, daß bei Pferden eine außerordentlich nahe verwandte Erkrankungsform vorkommt, bei der ebenfalls Kälteeinwirkung und Muskelanstrengung eine auslösende Rolle spielen, gegen die Annahme, daß ausschließlich die Syphilis die Disposition für diese Erkrankung zu schaffen vermöge. Das sind wohl die wichtigsten Fragen, welche jetzt noch der Lösung harren.

5) Behandlung.

Zum Schlusse noch ein paar Worte über die Behandlung unserer Krankheit. Ihr bester Teil ist jedenfalls die Prophylaxe gegenüber den Anfällen. Wenn man die Auslösungsursachen der Anfälle bei einem bestimmten Kranken kennt, wird man eben bestrebt sein, ihm durch entsprechende Aufklärung deren Vermeidung zu ermöglichen. Ist dabei Syphilis oder irgend ein anderes Moment als die wirkliche Grundursache anzusehen, so mag außerdem noch eine dementsprechende Behandlung versucht werden. Murri empfiehlt zwar die Quecksilberbehandlung selbst für jene Fälle, wo Syphilis nicht nachzuweisen ist; die neueren Autoren, unter ihnen mit besonderer Schärfe Rosin, sind jedoch zu der Meinung gekommen, daß eine antiluetische Behandlung bei der paroxysmalen Haemoglobinurie wenig oder gar nichts zu nützen vermöge — Rosin sagt: ebensowenig wie bei Tabes oder Paralyse. Da es aber noch gar nicht so sicher ist, daß bei diesen letztgenannten Erkrankungen, wenigstens in Frühstadien, die antiluetische Behandlung erfolglos bleiben müsse, so wäre ich doch in jedem Falle, wo Syphilis sicher nachweisbar oder anamnestisch eruierbar oder durch positiven Wassermann höchst wahrscheinlich gemacht ist, dafür, eine solche Behandlung durchzuführen. Auch Arsen wurde wiederholt empfohlen und Pappenheim*)

*) Fol. haemat. Bd. 9, H. 3, S. 225.

bemerkt in einem Referate, daß er von Arsen Heilungen gesehen habe. Vielleicht ist das mit Rücksicht auf die Beziehungen zwischen Syphilis und Arsenverbindungen von Belang und könnte eine Atoxyl- oder Arsazetin- oder Salvarsanbehandlung von Nutzen sein.

Sonst sind wiederholt Versuche einer medikamentösen Verhütung der Anfälle gemacht worden. Chvostek sah Nutzen von der Einatmung von Amylnitrit, das wieder andere im Stiche ließ. Neilson und Terry*) wollen von einer achttägigen Darreichung von Kalziumchlorid einen Nutzen gesehen haben, Widal und Rostaine**) von der in fünf Portionen und mit zweitägigen Intervallen erfolgten Injektion von 200 g eines Pferdeserums, das nach intraperitonealer Vorbehandlung des Tieres mit menschlichem Blutserum erhalten worden war. Krokiewicz fand eine die Anfälle abschwächende und abkürzende Wirkung von einer der Kältewirkung möglichst rasch nachfolgenden intensiven Wärmeapplikation. Nolf***) endlich hat eine vorübergehend abschwächende Wirkung auf die Anfälle beobachtet nach einer Reihe von Injektionen mit einer 5%igen Lösung von Propepton Witte. — Ich führe Ihnen diese Dinge an, um zu zeigen, daß man außer einer vernünftigen Prophylaxe und einer für alle Fälle eingeleiteten antiluetischen Behandlung in jenen Fällen, wo eine luetische Grundlage angenommen werden kann, nichts halbwegs Sicheres hat, um den Kranken zu nützen.

Die Schwangerschaftshaemoglobinurie.

Gewissermaßen als Anhang zur Besprechung der paroxysmalen Haemoglobinurie möchte ich einen kurzen Bericht über zwei Beobachtungen anschließen, in welchen es sich um eine Haemoglobinurie mit Ikterus und dazugehörigem Hautjucken, mit leichter Schwellung der Leber und der Milz handelte, welche Erscheinungen im Verlaufe der Schwangerschaft und in Abhängigkeit von ihr auftraten. Leider handelt es sich in beiden Fällen um Beobachtungen aus der Privatpraxis, es fehlen also eingehende Beobachtungen über die Pathogenese der Erkrankung

*) Ref. fol. haemat., Bd. 10, 4, 1910.
**) Ref. fol. haemat., Bd. 4, Nr. 2, 1907.
***) Ref. ebendort, Bd. 10, 4, 1910.

und es fehlen auch irgendwelche Untersuchungen des Blutes vollkommen. Gerade deshalb bespreche ich sie hier, während sie vielleicht im anderen Falle auch ihren Platz unter den Schwangerschaftsanaemien hätten finden können. Neuere Beobachtungen sind mir leider nicht bekannt geworden, nur G r a w i t z erwähnt, daß er ebenfalls einen Fall beobachtet habe, ohne aber überhaupt etwas weiter über ihn zu sagen.

Die erste der erwähnten Beobachtungen stammt von B r a u e r aus dem Jahre 1902 *). Bei einer 33jährigen Frau, welche als Mädchen offenbar chlorotisch gewesen war und bei welcher keinerlei Anhaltspunkte für Lues oder überstandene Malaria und anscheinend sonst außer einer hysterischen Neurose keine Krankheitserscheinungen nachweisbar waren, wurde schon während der letzten Zeit der ersten Schwangerschaft und bei allen folgenden Schwangerschaften Hautjucken bemerkt. Mehrere Kinder wurden frühzeitig (im 7. Monate) geboren, einmal erfolgte Abortus. Während der 4. Schwangerschaft wurde zum erstenmale ein auffällig dunkler Urin von eigenartigem Geruche in der letzten Schwangerschaftszeit bemerkt. Nach der Entbindung verschwanden diese Erscheinungen rasch. In den letzten Monaten der 5. Schwangerschaft trat dieser Zustand neuerlich auf und wurde jetzt von B r a u e r beobachtet. — Es bestand deutlicher Ikterus mit nahezu acholischen Stühlen, hochgradiges Hautjucken, im Urin war Eiweiß, etwas Gallenfarbstoff, viel Urobilin und konstant und reichlich Haemoglobin nachweisbar; dabei waren Erythrozyten im Sediment nur spärlich zu sehen, Nierenelemente fehlten vollkommen. Außerdem bestanden «Anaemie» und hysterische Erscheinungen. Entbindung ohne Besonderheiten; darnach rasche Erholung. Nach Ablauf des Wochenbettes waren Ikterus und Hautjucken verschwunden, auch sonst objektiv kein pathologischer Befund. Im Harn waren nur mehr Spuren von Albumin, die aber auch bald zurückgingen. Ein Jahr später traten im letzten Monate der 6. Schwangerschaft wieder ganz die gleichen Erscheinungen auf; wieder rasche Erholung nach der Entbindung, Urin bald darnach wieder vollkommen normal.

Im unmittelbaren Anschluß an diesen Fall wurde ein zweiter von M e i n h o l d**) beobachtet, bei einer 24jährigen

*) Münchner mediz. Wochenschr., 1902, Nr. 20.
**) Münchner med. Wochenschr., 1903, Nr. 4,

erstmals Schwangeren. Wieder kein Anhaltspunkt für Lues oder Malaria; seit 2 Jahren chlorotische Erscheinungen. Bald zu Beginn der Schwangerschaft Hautjucken, gegen deren Ende Blässe und leicht gelbliche Hautfärbung ohne Skleralikterus. Keine Milz-Leberschwellung. Im Harn weder Gallenfarbstoff noch Urobilin (nur zweimal Spuren davon), dagegen sehr deutlich Haemoglobin und Eiweiß: im Sediment einzelne «amorphe Blutbröckel», keine Erythrozyten, keine Zylinder. Stuhl zeitweise etwas heller, sonst gut gefärbt. Gegen Ende der Schwangerschaft leichte Steigerung der Erscheinungen. Entbindung glatt, seitdem rasche Erholung; 10 Tage darnach war der Urin frei von Eiweiß und Haemoglobin, das Hautjucken verschwand sofort nach der Entbindung. Später blühendes Aussehen.

Wie wir später sehen werden, unterliegt es keinem Zweifel, daß bei manchen Frauen während der Schwangerschaft wahrscheinlich aus der Plazenta Giftstoffe von ausgesprochen krankmachender Wirkung in den Kreislauf gelangen und daß unter nicht näher bekannten Umständen auch mit der Schwangerschaft und offenbar mit derartigen Giftstoffen zusammenhängende schwere haemolytische Anaemien zustande kommen. Obwohl in diesen Fällen keine Haemoglobinurie besteht, so schafft ihr Auftreten uns doch die Grundlage für die Erklärung auch der hier beschriebenen Vorkommnisse. Auch hier muß offenbar eine Haemolyse angenommen werden, und da die Zugehörigkeit des Krankheitsprozesses zur Schwangerschaft und seine Abhängigkeit von ihr keinem Zweifel unterliegt, so dürfte diese Haemolyse wohl durch ähnliche Giftstoffe plazentaren Ursprungs erzeugt werden wie die haemolytische Schwangerschaftsanaemie und beide dürften also mit der Eklampsie in eine größere Gruppe von Plazentartoxikosen gehören.

Mehr läßt sich heute bei der Spärlichkeit und der Unvollständigkeit der vorliegenden Beobachtungen über diese Krankheitsform noch nicht aussagen. Nach den zwei Berichten und auch nach der Notiz von Grawitz ist der Verlauf ein gutartiger und eine besondere Behandlung ist nicht erforderlich bezw. auch nicht möglich. Eine Indikation zur künstlichen Unterbrechung der Schwangerschaft wird durch die Erkrankung nicht gegeben.

Die primär-haemolytischen Anaemien.

34. Vorlesung.

(I. Entwicklung der Lehre von der perniziösen Anaemie, ihrer Pathogenese und Ätiologie.)

Wir wenden uns nunmehr, meine Herren, der Besprechung einer großen Gruppe von anaemischen Krankheitsbildern zu, welche ihrer Pathogenese nach zusammengehören und als primär-haemolytische Anaemien bezeichnet werden müssen.

Beherrscht wird diese Gruppe von dem gerade im letzten Jahrzehnt heiß umstrittenen Krankheitsbilde der perniziösen Anaemie, und da auch die historische Entwicklung unserer Kenntnisse mit der Entdeckung dieser Erkrankung beginnt und bis in die neueste Zeit ausschließlich von ihr getragen wurde, halte ich es wohl für das zweckmäßigste, wenn ich die Besprechung unserer Krankheitsgruppe mit einer historischen Einleitung über die Entwicklung des Begriffes «Perniziöse Anaemie» und über seine Wandlungen beginne. Daran will ich dann unmittelbar die Ergebnisse der ätiologischen und pathogenetischen Forschungen der letzten Zeit über das ganze Gebiet der hiehergehörigen Erkrankungen anschließen und auf diese Weise die Grundlage für eine möglichst klare Definition der gegenseitigen Verhältnisse und Beziehungen der einzelnen Glieder unserer Gruppe schaffen. Erst auf Grund der hiedurch zu gewinnenden Einteilung will ich dann diese Einzelbilder, allen voran wieder die echte

Perniziosa, einer klinischen und haematologischen Würdigung unterziehen.

Beobachtungen vor Biermer.

Die perniziöse Anaemie wird vielfach auch mit dem Namen «Biermer'sche Anaemie» bezeichnet, dem Schweizer Kliniker zu Ehren, welcher — allerdings nicht als erster — das uns beschäftigende klinische Bild mit vollem Bewußtsein als etwas Eigenartiges und Selbständiges erkannte, als eine Krankheitsform besonderer Art zusammenfaßte und benannte. Es waren allerdings schon lange vor ihm Fälle besprochen worden, welche wir heute als sicher unserem Krankheitsbilde zugehörig betrachten dürfen, aber diese Mitteilungen waren teils zu wenig systematisch und klar gehalten, als daß sie hätten einschlagen und den Ärzten die Eigenart des Krankheitsbildes zum Bewußtsein bringen können, teils blieben sie trotz ihrer Klarheit eben unbeachtet. Nach Grawitz*) wurde schon 1822 von Combe und 1843 von Marshall Hall je ein hiehergehöriger Fall beschrieben, dann kam 1853 und später (1868) Lebert, welcher das Krankheitsbild während der Schwangerschaft entstehen sah und als Puerperalchlorose benannte; nicht mit der Schwangerschaft in Zusammenhang stehende Fälle bezeichnet er später mit Cazenave (1860) als «essentielle» Anaemien. Mit besonderer Klarheit aber gab Addison 1855 in der Einleitung zu seiner Besprechung der Bronzekrankheit eine Schilderung zweifellos hiehergehöriger Fälle, die er bereits als selbständiges Krankheitsbild erfaßt und als «idiopathische Anaemie» bezeichnet. Nachher berichteten über ähnliche Beobachtungen mehrere englische und französische Autoren.

Die Abhandlung von Biermer.

Biermers klarer Auffassung und Schilderung aber blieb es vorbehalten, das Typische dieser Bilder den Ärzten zum Bewußtsein zu bringen, so daß erst seit seiner diesbezüglichen Veröffentlichung das Krankheitsbild, welchem er den Namen «progressive perniziöse Anaemie» gegeben hatte, allgemeiner bekannt und auch anerkannt wurde. Wenn also auch nicht Biermer, sondern Addison das Verdienst gebührt, die Erkrankung als etwas Eigenartiges und Selbständiges erkannt zu haben, so datiert doch von Biermers Arbeit her erst die Literatur über unsere Krankheit und sein

*) Lehrbuch, 3. Auflage S. 273 und 4. Auflage, S. 408 uff.

ungeschmälertes Verdienst bleibt es, diese angeregt und befruchtet zu haben.

Die erste kurze vorläufige Mitteilung machte Biermer auf der Naturforscherversammlung zu Dresden im Herbste 1868, eine ausführlichere, auf 15 Beobachtungen gestützte Schilderung gab er in einem in der ärztlichen Gesellschaft des Kanton Zürich am 1. November 1871 gehaltenen Vortrage, der im Korrespondenzblatte für Schweizer Ärzte in der ersten Nummer des Jahrganges 1872 abgedruckt wurde. Biermer geht ausschließlich von der klinischen Beobachtung und der makroskopisch-anatomischen Untersuchung der von ihm selbst gesehenen Fälle aus und sagt über das Krankheitsbild, seinen Verlauf, seine Pathogenese und seine anatomische Grundlage ungefähr folgendes: *)

Die Krankheit findet sich zumeist bei armen Leuten, besonders bei Frauen. Bevorzugt ist das mittlere Alter (die Dreißigerjahre), doch wurde die Krankheit auch bei jüngeren und älteren Personen beider Geschlechter beobachtet; 18 und 52 Jahre bildeten die Altersgrenzen in seiner Beobachtungsreihe. Vorauszugehen pflegten schlechte Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse, Säfteverluste, besonders häufig verschleppte Diarrhöen mit oder ohne Magenstörungen, als deren Grundlage in einigen Fällen follikuläre Geschwüre des Dickdarmes anatomisch nachgewiesen wurden. Bisweilen gingen Blutungen voraus, auch Puerperien dürften eine begünstigende Rolle spielen; Chlorose scheint nur selten den Anfang zu machen; ganz spontaner Beginn ohne klare Ätiologie gehört zu den seltenen Ausnahmen. Mit Milzerkrankung oder Malaria besteht keine Verbindung.

Die wesentlichen Symptome sind folgende: Hochgradige allgemeine Blässe, häufig mit gelblich-weißer Gesichtsfarbe aber ohne Ikterus, verbunden mit allgemeiner Schwäche, Schwindel, Ohrensausen, Herzklopfen; in späteren Stadien Gedunsenheit oder deutliches Ödem der Haut im Gesichte und an den Extremitäten, schließlich auch Höhlenhydrops. Eine gewisse Abmagerung, aber ohne Atrophie des Fettpolsters, wie etwa bei Karzinom oder Phthise. Dabei «konsequente, fatale Appetitlosigkeit», bisweilen Magendruck, sehr häufig zeitweilige Diarrhöen. Fast in allen Fällen

*) Zusammenfassende Wiedergabe, womöglich mit den Worten des Originalberichtes.

Neigung zu geringen Temperatursteigerungen, die unregelmäßig und meist nur periodisch auftreten; selten höheres, manchmal aber auch längerdauerndes kontinuierliches Fieber ohne nachweisbare lokale Ursachen, weshalb man kurzweg von «anaemischem Fieber» sprach. Ausgesprochene Erscheinungen seitens des Herzens, anfangs undeutlich, später aber stets deutlich, manchmal ganz in den Vordergrund tretend, und zwar: systolische Geräusche an der Herzspitze, noch deutlichere und rauhere an der Herzbasis, ausnahmsweise aber auch diastolische Geräusche; Vergrößerung des Herzens infolge von Dilatation, diffuser Herzstoß, starke Pulsbeschleunigung; mitunter Venenpulse und Venengeräusche. Alles das kann das Blid eines Herzfehlers oder einer Endokarditis vortäuschen, besteht aber stets ohne Klappenveränderung bei bloßer Verfettung des Herzmuskels. Regelmäßig finden sich Retinalblutungen, viel seltener kleine kapillare Blutungen in der Haut, ausnahmsweise Schleimhautblutungen: apoplektiforme Hirnsymptome können auf kapillare Hirnblutungen hinweisen.

Der Verlauf war ein progredienter unter Neuauftreten und Steigerung aller der eben angeführten Erscheinungen: in allen Fällen bis auf einen, der etwas gebessert das Spital verließ, erfolgte tödlicher Ausgang. Seltene terminale Komplikationen waren Pneumonie und Erysipel.

Anatomisch fand B i e r m e r außer der allgemeinen Anaemie fast immer eine verschiedengradig entwickelte, aber nur ausnahmsweise sehr hochgradige Verfettung des Herzmuskels mit Tigerung insbesondere der Papillarmuskeln; öfters Verfettung kleiner Arterien und Kapillaren, namentlich im Gehirn, nur selten geringe Intimaverfettung in größeren Arterien. Die Folgen der Herzmuskelverfettung sind die Herzgeräusche, die Folgen der Gefäß- und Kapillarverfettung sind die manchmal gehäuften kapillaren Blutungen im Gehirn, im Augenhintergrund, in den Serosen, sowie die gelegentlichen Hautblutungen. Im Darme fanden sich, wie schon erwähnt, hie und da follikuläre Geschwüre. Leber, Milz und Nieren boten nichts Auffallendes.

Literatur von 1872—1892.

Wie Sie sehen, hat schon B i e r m e r ein ziemlich eingehendes klinisches Bild entworfen, doch fehlen in seiner Schilderung gerade die heute für uns wichtigsten Punkte

vollständig: der Befund seitens des Blutes und der blutbereitenden Organe, insbesondere des Knochenmarks. Auch die diesbezüglichen Mitteilungen der unmittelbaren Nachfolger Biermers in der Erforschung des von ihm aufgestellten Krankheitsbildes sind mangelhaft: Verfügte man doch damals noch nicht über die heute üblichen Methoden der Blutuntersuchung, und auch lange Jahre später noch nicht. Man war für die klinische Beobachtung neben der Erythrozytenzählung und einer annähernden Haemoglobinbestimmung im wesentlichen auf die mikroskopische Untersuchung des frischen Bluttropfens angewiesen. Immerhin stellten schon in den siebziger und achtziger Jahren verschiedene Forscher fest, daß im Blute der perniziösen Anaemien sowohl vergrößerte als insbesonders wesentlich verkleinerte, blasse und gut gefärbte und oftmals ganz unregelmäßig gestaltete Erythrozyten vorkommen, daß deren Zahl hochgradig vermindert und daß auch der Haemoglobingehalt stark herabgesetzt sei und daher das Blut im ganzen blaß und wässerig erscheine. Hayem, H. Müller, Immermann, Quincke, Eichhorst, Litten und Laache sind unter anderen an diesen Feststellungen beteiligt gewesen. — Cohnheim gelang auch der Nachweis, daß in einem Falle von perniziöser Anaemie das Fettmark der langen Röhrenknochen mehr oder minder vollständig in lymphoides, das heißt rotes, funktionierendes Zellmark umgewandelt war. Allerdings wurde dieser Befund bei anderen hieher gerechneten Fällen wieder vermißt, auf der anderen Seite hingegen bei offenkundig sekundären Anaemien wieder von verschiedenen Autoren sichergestellt.

Die von Biermer selbst gegebene klinische und anatomische Schilderung und die eben angeführten Beobachtungen über das Verhalten des Blutes waren maßgebend zu jener Zeit, als nach einer ganzen Reihe kleiner Veröffentlichungen die ersten monographischen Bearbeitungen des Krankheitsbildes der perniziösen Anaemie Mitte und Ende der siebziger Jahre des neunzehnten Jahrhunderts erschienen: 1875 die erste, noch etwas fragmentarische Zusammenfassung von Immermann in Ziemssens Handbuch, dann 1877 eine umfassende Dissertation von H. Müller aus Zürich, unter Biermers Augen entstanden, und 1878 die Monographie von Eichhorst. 1879 folgte dann die zweite Auflage von

Immermanns*) Bearbeitung, welche eine ganz vorzügliche Zusammenfassung der damaligen Kenntnisse darstellt und für lange Zeit weiterhin maßgebend blieb.

Man war damals zu der Erkenntnis gekommen, daß sowohl das klinisch-anatomische Bild der Biermer'schen Anaemie als auch das bis dahin bekannt gewordene Blutbild bei verschiedener ätiologischer Grundlage zustandekommen könne, und so war Eichhorst der erste gewesen, der von primären, protopathischen perniziösen Anaemien sprach, im Gegensatze zu den sekundären, deuteropathischen Formen, welche durch anatomisch nachweisbare, ihrer Natur nach maligne Organerkrankungen bedingt sind. Diese letzteren scheiden sowohl Eichhorst als Immermann aus dem Bereiche des eigentlichen klinischen Krankheitsbildes der perniziösen Anaemie aus. Dabei blieb aber doch die Abgrenzung dieser beiden Autoren verschieden. Eichhorst ließ nur jene verhältnismäßig seltenen Fälle als primär gelten, bei denen überhaupt kein ätiologisches Moment nachweisbar war, deren Veranlassung also in jeder Hinsicht vollkommen unklar blieb, während er alle anderen Formen als «symptomatisch» zusammenfaßte. Immermann hingegen stellte im Anschlusse an Leberts Namengebung den Begriff «essentielle perniziöse Anaemie» auf und faßte unter diesem sowohl proto- als deuteropathische Formen zusammen. Die ersteren seien ohne jeden ätiologischen Anhaltspunkt vollkommen unklarer Genese, während die letzteren sich durch Einwirkung eines ebenfalls unbekannten aber unabweislich zu fordernden Agens aus früher bestandenen einfachen, «vulgären» Anaemien verschiedenen Ursprungs in einem krassen Mißverhältnis zu der Geringfügigkeit und sonstigen Harmlosigkeit des die primär entstandene und stets geringgradige vulgäre Anaemie erzeugenden bekannten ätiologischen Moments entwickeln. Diese «primäre» Erkrankung wird von Immermann sonach nur als eine den Boden für die eigentliche, vollkommen unbekannte und jedenfalls auch wieder nicht einheitliche Schädlichkeit der perniziösen Anaemie schaffende oder ebnende Hilfsursache hingestellt, hat also nur die Bedeutung eines begünstigenden Momentes, spielt aber keine eigentliche ätiologische Rolle.

*) Dortselbst Literaturverzeichnis bis 1878.

An solchen Hilfsursachen nennt Immermann in Übereinstimmung mit Eichhorst: schlechte äußere Lebens- und insbesondere Ernährungsverhältnisse, wiederholte Schwangerschaften und Geburten, langedauernde Verdauungsstörungen, insbesondere Durchfälle oder Erbrechen, endlich Blut- und Säfteverluste.

Bezüglich der wahren Ursache der essentiellen perniziösen Anaemie erklärt Immermann, daß er darüber gar nichts Positives wisse und daß es Aufgabe der zukünftigen Forschung bleibe, sie erst noch zu ergründen; man könne an toxische, infektiöse oder parasitäre Einflüsse denken, ohne daß bisher von irgend einer Seite ein brauchbares Beweismaterial beigebracht worden sei. Eichhorst hingegen hatte sich eine Vorstellung zurechtgelegt, durch welche er den bösartigen Verlauf wenigstens eines großen Teiles der zugehörigen Erkrankungsformen erklären zu können glaubte: Er meint, es könne sich, wenn nur einmal durch gestörte Blutbildung oder gesteigerten Blutzerfall eine wesentliche Anaemie gewöhnlicher Art entstanden sei, dann ein Circulus vitiosus entwickeln, derart, daß infolge der gesetzten Schädigung der Blutbildung nicht nur weniger Blut gebildet wird, sondern daß dieses wenige neugebildete Blut auch weniger widerstandsfähig sei, daher rascher aufgebraucht werde und daß sich so die beiden Komponenten gestörter Blutbildung und gesteigerten Blutverbrauches in einträchtigem Zusammenwirken zu dem rasch tödlichen Verlaufe verbinden.

Eine Reihe anderer Autoren, vor allem Quincke*), faßten den Krankheitsbegriff weiter als Eichhorst und Immermann und sprachen einfach von perniziöser Anaemie, unter welchem Namen sie alle bösartig verlaufenden schweren Anaemien bekannter und unbekannter Ätiologie vereinigten. Schon jetzt wurde aber eine neue Grundlage für weitere klinische Forschungen gegeben. Nachdem schon 1870 French**) bei einem Falle schwerer Anaemie eine Magenschleimhautatrophie beschrieben hatte, fand auch Quincke bei einem seiner Fälle eine sehr dünne, an Drüsen verarmte Magenschleimhaut vor und machte diese Veränderung

*) Volkmanns Vorträge, Nr. 100, 1876; weiters: Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 20, 25, 33.
**) Lancet, 1870.

für die Erkrankung selbst verantwortlich. Diese Funde mehrten sich, und später fand Jürgens[1]), daß außer der Schleimhaut auch die ganze Wand nicht nur des Magens sondern auch des Darmes atrophisch-degenerativen Veränderungen unterworfen sein könne, und daß dabei auch die motorischen Nervengeflechte entarten; er sprach direkt von einer Atrophia gastrointestinalis progressiva.

Es ist begreiflich, daß man in solchen Fällen die sehr in die Augen springende Veränderung im Magen und Darm als die Ursache der perniziösen Anaemie ansprach, sei es, daß man die Schleimhautatrophie, sei es, daß man die Nervengeflechtdegeneration in den Vordergrund stellte. Gegen eine Verallgemeinerung solcher Annahmen sprach aber von vorneherein der Umstand, daß schon früher Magen-Darmatrophie gelegentlich als Begleiterscheinung anderer mit Kachexie einhergehender Erkrankungen, speziell von Karzinomen beschrieben worden war (Fenwick[2]), und daß insbesondere Nothnagel[3]) in einer vielbeachteten Arbeit solche Atrophien als einen häufigen Sektionsbefund bei ganz verschiedenartigen Zuständen hinstellte. Eine Stütze fand indessen die Annahme eines gastro-intestinalen Ursprunges der perniziösen Anaemie in den Untersuchungen Hunters[4]), welche ihn zu der Annahme führten, daß ein Zerfall roter Blutkörperchen im Bereiche des Pfortaderwurzelgebietes, hervorgebracht wahrscheinlich durch eine Giftwirkung vom Darmtrakte aus, stattfinde und daß dies die wahre Ursache der perniziösen Anaemie sei. Die weitere Ausgestaltung dieser Forschungen blieb aber einem späteren Zeitraume vorbehalten.

Ein außerordentlich wichtiger Fund war es, als man ebenfalls in den Achtzigerjahren die Entdeckung machte, daß hie und da schwere Anaemien vom klinischen Bilde der Perniziosa bei Leuten auftreten, welche mit dem breiten Bandwurm (Bothriocephalus latus) infiziert waren, und daß diese Anaemien, wenn sie nicht bereits einen extremen Grad erreicht hatten, durch Abtreibung des Wurmes geheilt werden konnten. Der ätiologische Zusammenhang war also zunächst unabweislich, nur blieb es unklar, warum nur bei einem

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1882, Nr. 23.
[2]) Lancet, 1877.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6, 1882.
[4]) Lancet u. The Practitioner, 1888 und 1889.

verschwindend kleinen Teile der an Bothriozephalus leidenden Kranken eine solche Anaemie auftrat. Man kam zu der Meinung, die zuerst Schapiro[1]) vertrat, daß eine Erkrankung des Wurmes die Ursache der Bildung jenes Giftstoffes sei, der durch seine Resorption Veranlassung zu der schweren Anaemie gebe. In jedem Falle sprachen die Fälle von Bothriozephalusanaemie sehr zugunsten der Annahme, daß schwere Anaemien durch eine Giftwirkung vom Magen-Darmtrakte aus entstehen können.

Auch weitgehende Veränderungen im zentralen Nervensysteme wurden bei der perniziösen Anaemie in diesen Jahren von Lichtheim[2]) und anderen entdeckt. Die wertvollste Errungenschaft aus dieser Zeit aber ist, daß in den achtziger und neunziger Jahren die eigentliche haematologische Erforschung unseres Krankheitsbildes einsetzt.

Zunächst machte Hayem und dann Quincke und Laache[3]) die bedeutungsvolle Beobachtung, daß gerade bei den perniziösen Anaemien regelmäßig und in auffälliger Zahl vergrößerte und in abnorm hohem Grade haemoglobinhaltige Zellen (Megalozyten) im Blute kreisen, und die Autoren sahen in diesem Befunde ein Hauptkennzeichen der Perniziosa gegenüber den sekundären Anaemien, bei denen die Erythrozyten eher kleiner und blässer werden. In diese Zeit fallen aber vor allem die für alle Zukunft grundlegenden haematologischen Studien Ehrlichs, welche überhaupt erst eine exakte histologische Blutuntersuchung und damit auch erst eine genügende Differenzierung der Blutbilder bei den verschiedenen Formen anaemischer Zustände ermöglichten.

Der 11. Internistenkongreß zu Leipzig; Birch-Hirschfeld und Paul Ehrlich.

Der 11. Kongreß für innere Medizin zu Leipzig im Jahre 1892, auf welchem Birch-Hirschfeld über die Pathogenese und Ehrlich über die Haematologie schwerer anaemischer Zustände, unter denen im wesentlichen nur die perniziöse Anaemie verstanden wurde, Referate erstatteten und auf dem eine Reihe anderer Forscher in der Diskussion zu diesen Vorträgen wertvolle Mitteilungen machten[4]), bedeutet einen Wendepunkt, den Beginn einer neuen Forschungsära auf dem Gebiete unseres Krankheitsbildes.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 1888.
[2]) 6. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1887.
[3]) Die Anaemie, Christiania, 1883.
[4]) Verhandl. d. 11. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1892, Bergmann.

Birch-Hirschfeld steht bezüglich der Begriffsbestimmung ziemlich genau auf dem von Immermann eingenommenen Standpunkte, vertritt jedoch bezüglich der Pathogenese mit aller Entschiedenheit die Anschauung, daß es sich um eine primäre Degeneration, um einen primär vermehrten Zerfall von Blut, bzw. von roten Blutkörperchen handle, an welchen sich eine ungenügende kompensatorische Blutneubildung seitens des Knochenmarkes anschließen könne; auch sei es möglich, daß die Produkte dieser unvollkommenen Regeneration in erhöhtem Maße zum Zerfall disponiert seien (s. Eichhorst). Für eine primäre Schädigung der Blutbildung sei hingegen kein Beweismaterial vorgebracht, diese vorübergehend aufgetauchte Anschauung sei vielmehr wieder verlassen worden. Für einen primär vermehrten Blutzerfall sprechen vor allem die geradezu enormen Eisenablagerungen in der Leber (bis zum Zehnfachen der Norm), welche zuerst Quincke nachgewiesen hat, und der geradezu regelmäßig beobachtete Gehalt der Leber, der Milz, des Knochenmarkes, der Nieren und anderer Organe an einem teils eisenhaltigen, teils eisenfreien intrazellulären Pigment, welcher auf einen derart hohen Grad von Haemoglobinzerstörung hinweist, daß die Galle nicht mehr imstande ist, alle diese Zerfallsprodukte abzuführen; diese werden dann zunächst als Pigment in der Leber, weiterhin aber auch in den verschiedensten anderen Organen abgelagert. Mit diesen Vorgängen läßt sich auch der klinisch öfters beobachtete Ikterus in Zusammenhang bringen. Eine weitere Stütze findet die Annahme primärer Blutzerstörung in den Experimenten Silbermanns, die wir schon kennen. Durch wiederholte Injektion von kleinen Mengen haemolytischer Substanzen konnten schwere Anaemien erzeugt werden, deren Sektionsbefunde den bei der perniziösen Anaemie erhobenen gleichartig waren; wahrscheinlich spiele hiebei eine Fibrinfermentintoxikation eine ursächliche Rolle. Es sei auch die Möglichkeit zu erwägen, daß Veränderungen im Blutplasma, welche ihrerseits durch Aufnahme von Produkten eines Gewebszerfalles (z. B. in der Plazenta) oder durch Aufnahme von Giftsubstanzen aus dem Verdauungskanale oder von außen her entstehen, eine blutkörperchenzerstörende Wirkung äußern und so zur Entstehung perniziöser Anaemie Veranlassung geben können. — Nach all'

dem sei für die sämtlichen perniziösen Anaemien zwar eine gewisse Analogie in der Pathogenese vorauszusetzen, dagegen sei eine Einheitlichkeit in der Ätiologie dieser primären Blutveränderung sicher nicht anzunehmen. Abgesehen von den vollkommen unklar bleibenden kryptogenetischen Fällen läßt vielmehr Birch-Hirschfeld die gleichen Hilfsursachen gelten wie Immermann und bereichert deren Zahl noch durch Anführung von Darmparasiten und infektiösen Prozessen, wie Syphilis und Malaria.

Im Anschluß an den Vortrag Birch-Hirschfelds wies Dehio darauf hin, daß man für das Entstehen der essentiellen perniziösen Anaemie zwar schon wiederholt die Aufnahme toxischer Substanzen vom Darm aus angenommen, aber diese Ansicht noch niemals zwingend bewiesen habe. Dagegen sei man wirklich durch Tatsachen gezwungen, eine solche Annahme für die Fälle von Bothriozephalusanaemie zu machen, für deren Kenntnis Runeberg*) und seine Schüler das meiste Material zusammengetragen haben. Besonders beweisend seien in dieser Hinsicht jene mehrfach von Schapiro und von Dehio selbst beobachteten Fälle, bei welchen während des Lebens reichlich Bothriozephaluseier mit dem Stuhle abgingen, während bei der Sektion kein Wurm mehr gefunden wurde. Er sei offenbar abgestorben und verdaut worden und es mag sein, daß nicht vom lebenden, sondern vom toten Wurme oder von abgestorbenen und zur Resorption gelangten Teilen desselben jene Gifte abstammen, welche die schwere Blutschädigung hervorrufen.

Noch bedeutungsvoller für die Kenntnis unseres Krankheitsbildes sind die Ausführungen Paul Ehrlichs geworden. Während man bisher den Standpunkt vertrat, daß es keinen für die perniziösen Anaemien charakteristischen Blutbefund gebe, kommt Ehrlich auf Grund seiner Beobachtungen zu dem Glauben, daß es möglich ist, aus dem Blutbefunde das Bestehen einer perniziösen Anaemie zu diagnostizieren. Er mißt den Poikilozyten, die er wenigstens in ihren kleinen Formen als Schizozyten, das heißt als Abschnürungsprodukte größerer Blutkörperchen

*) s. Vers. Deutscher Naturforscher u. Ärzte, Berlin, 1886. — Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 28 u. 41.

auffaßt, ebenso wie den Mikrozyten keine wesentliche diagnostische Bedeutung bei. Dagegen hat er im Blute fast aller seiner Fälle in geringer Zahl kernhaltige Erythrozyten von ganz ungewöhnlicher Größe mit großem, schwach färbbarem Kern und polychromatischem Protoplasma gesehen, welche er als *Megaloblasten* bezeichnet und von den Normoblasten, den dunkelkernigen und normalgroßen gewöhnlichen Formen, strenge trennt. Die Normoblasten finden sich auch bei andersartigen Anaemien verschiedensten Ursprunges. Sie stammen aus dem normalen Markgewebe, entledigen sich ihres Kernes durch Ausstoßung, und der Kern selbst kann durch Wiederansetzen von Zytoplasma einen neuen Normoblasten und so schließlich eine ganze Brut davon erzeugen. Megaloblasten aber finden sich normalerweise beim erwachsenen Menschen auch im Knochenmark nicht, hingegen sind sie im normalen Mark der Embryonen vorhanden und treten nur bei sehr schweren anaemischen Zuständen, die fast ausnahmslos eine trostlose Prognose geben, wieder herdweise oder weitverbreitet im Marke auf und gelangen dann auch, allerdings stets nur in geringer Zahl, ins kreisende Blut. In dieser *megaloblastischen Degeneration* eines Teiles oder beinahe des ganzen Markes ist die Malignität der betreffenden Anaemien begründet; denn dieser *Rückschlag in den embryonalen Regenerationstypus* ist der Ausdruck einer sehr schweren Schädigung der Erythrozytenbildung und stellt einen an sich *unzweckmäßigen* Vorgang dar, weil einerseits große, zum Gasaustausche minder geeignete Zellen gebildet werden, und andererseits deshalb, weil die Megaloblasten ihren Kern nicht durch Ausstoßung, sondern durch Resorption verlieren, weil aus einem Megaloblasten also immer wieder nur *ein* Megalozyt wird, nicht eine ganze Brut von kernlosen Erythrozyten, wie aus einem Normoblasten. Die schon von *Quincke* und *Laache* beobachteten Megalozyten sind also die charakteristischen Abkömmlinge der Megaloblasten und «*Megaloblasten und Megalozyten sind die Kriterien, welche eine megaloblastische Degeneration, die Hauptursache der perniziösen Anaemie erkennen lassen*». Es ist daran festzuhalten, daß das Wesen der perniziösen Anaemie in dieser spezifischen Alteration des Knochenmarks zu suchen ist.

Möglicherweise treffen gewisse Noxen an erster Stelle die blutbereitenden Organe, das wären dann also wirklich primäre perniziöse Anaemien; ihnen ständen die sekundären perniziösen Anaemien gegenüber, bei denen die Veränderung des haematopoetischen Systemes sich erst später an eine schon vorhandene Anaemie anschließt». Dem Darniederliegen der Knochenmarkfunktion entspricht auch der Leukozytenbefund bei der perniziösen Anaemie. Die granulierten Knochenmarkelemente sind stark vermindert, die Lymphozyten dementsprechend relativ zahlreich.

Zu trennen sind von diesen echten perniziösen Anaemien einzelne von Ehrlich und anderen Forschern beobachtete Fälle schwerster tödlich verlaufender Anaemien, bei welchen die Sektion das Fehlen einer jeden Markreaktion ergab und bei denen Ehrlich diesen Befund bereits nach dem Blutbilde sicher voraussagen konnte, weil weder Megalozyten noch Erythroblasten überhaupt im Blute vorhanden waren.

Diese Anschauungen Ehrlichs fanden sogleich die Bestätigung Fürbringers, der über eine große Zahl von Beobachtungen und Sektionen verfügt und erklärt, daß in der Mehrzahl der Fälle der Blutbefund allein die Diagnose sichert. Er legt den größten Wert auf das Vorhandensein einer sehr bedeutenden Zahl von Makrozyten und meint, man könne erst dann von sicherer perniziöser Anaemie sprechen, wenn diese Zellen mindestens den vierten Teil aller Erythrozyten ausmachen.

Durch die Forschungen und Mitteilungen Ehrlichs war der zweite Grundpfeiler für die Erkenntnis unseres Krankheitsbildes gegeben. Biermer hatte in klassischer Kürze das klinische Bild entrollt und Ehrlich hatte mit lapidarer Klarheit die seither noch immer aufrecht stehenden morphologischen Charaktere des Blutbildes gezeichnet, durch welche allein von jetzt ab erst eine einwandfreie Diagnose und strenge Sonderung der perniziösen Anaemien gegenüber anderen ähnlichen klinischen Bildern möglich gemacht wurde. Erst von dem Vortrag Ehrlichs an können wir die moderne Literatur über unsere Krankheit datieren, erst von jetzt ab ist eine wirklich kritische Beurteilung des kasuistischen Materiales möglich.

Spätere Forschungen.

Aber Ehrlichs Untersuchungen bedeuten zwar die Grundlage für die moderne Lehre von der Perniziosa, nicht aber und in keiner Hinsicht deren Abschluß. Wie wir schon früher gesehen haben, sind einzelne der blutmorphologischen Anschauungen Ehrlichs inzwischen als irrtümlich erkannt worden. Der strenge biologische Gegensatz zwischen Normo- und Megaloblasten hat sich als nicht stichhaltig erwiesen und die megaloblastische Umwandlung des Markgewebes wird heute nicht mehr so tragisch aufgefaßt, wie es damals geschah. Es hat sich auch gezeigt, daß Megaloblasten und namentlich Zwischenstufen zwischen ihnen und den Normoblasten auch unter den verschiedensten anderen Verhältnissen gelegentlich zur Beobachtung gelangen, wenn auch anerkannt werden muß, daß die Domäne solcher Erscheinungen gerade die perniziöse Anaemie als Vertreterin der chronisch-rezidivierenden haemolytischen Anaemien darstellt. In seinen wesentlichen Zügen aber ist das von Ehrlich entworfene blutmorphologische Bild der Perniziosa noch heute aufrecht und muß als das weitaus sicherste Kriterium unseres Krankheitsbildes anerkannt werden.

Einen viel weiteren Ausbau als die Blutmorphologie hat aber die anatomisch-histologische und ätiologisch-pathogenetische Erforschung unseres Krankheitsbildes in den 20 Jahren seit Ehrlichs Vortrag erfahren.

1) Die Veränderungen im Magen-Darmtrakte.

In ersterer Hinsicht wurden zunächst die anatomisch-histologischen Befunde im Magen-Darmtrakte und ihre Bedeutung für die Symptomatologie und Pathogenese unserer Krankheit der Gegenstand ausführlicher und vielseitiger Bearbeitung. In den Neunzigerjahren fand man die schon früher im allgemeinen erwähnten Beobachtungen von Fenwick, Quincke, Nothnagel, Jürgens und anderen bestätigt, aber in der Auffassung ihrer Bedeutung trat allmählich ein Umschwung ein, hervorgerufen durch die Erfahrungen, welche namentlich Martius*) über die Achylia gastrica gesammelt hatte.

Eine ganze große Reihe von Beobachtern hatte nämlich als Ausdruck der Magenschleimhautatrophie mit ganz seltenen Ausnahmen bei allen Fällen perniziöser Anaemie

*) „Achylia gastrica", Leipzig und Wien, Deuticke, 1897.

eine komplette Achylie oder mindestens das Fehlen der Salzsäure im Magensaft nachgewiesen, und bis nun hatte man in der Aufhebung der Magensaft- bezw. vor allem der Magensäuresekretion eine so schwere Schädigung der Nahrungsausnützung gesehen, daß man das Bild der schweren perniziösen Anaemie ohneweiters auf diese Störung zurückführen zu dürfen glaubte. Martius aber zeigte, daß Achylia gastrica ein relativ häufiger Befund sei, der oftmals ganz ohne nennenswerte Störungen der Ernährung und des Allgemeinbefindens bestehen könne, jedenfalls aber niemals als Ursache einer schweren Anaemie angesehen werden dürfe. Auch er fand allerdings gemeinsam mit Lubarsch*) in zwei Fällen von perniziöser Anaemie schwere Veränderungen im Magen, welche als eine diffuse Entzündung der Magenschleimhaut mit dichter unregelmäßiger Rundzelleninfiltration, Einlagerung zahlreicher hyaliner Körperchen in die oberen Schleimhautschichten und als sekundäre Atrophie des Drüsenapparates, insbesondere im Fundusteile gekennzeichnet sind und von den beiden Autoren als Gastritis interstitialis progressiva atrophicans bezeichnet werden. Diese chronische Schleimhautentzündung ist nach Ansicht der Autoren immerhin imstande, namentlich dann, wenn sie zu stärkerer Drüsenatrophie geführt hat, eine komplette Achylia gastrica herbeizuführen, eine irgendwie nennenswerte Anaemie aber vermag sie nicht zu erzeugen. Soll das geschehen, so muß auch die Darmschleimhaut einem gleichen Prozesse der chronischen Entzündung mit Atrophie unterworfen sein; dann allerdings sei die Störung der Resorption von seiten des Darmes allein ohne die Annahme eines toxischen Momentes imstande, das Auftreten der Anaemie zu erklären.

Tatsächlich waren inzwischen auch andere Beobachtungen über die Atrophie der Darmschleimhaut bei unserer Krankheit von Eisenlohr**) und von Ewald***) mitgeteilt worden; und insbesondere letzterer, der die Darmveränderungen nicht als einfache Atrophie, sondern in gleicher Weise wie Lubarsch die Magenbefunde als eine chronisch-katarrhalische Entzündung mit Rund-

*) l. c.

**) Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 49.

***) Berliner klin. Wochenschr., 1895, Nr. 45; Zentralbl. f. innere Med., 1898 und Lehrbuch der Verdauungskrankheiten, 1902.

zelleninfiltration und Bindegewebsbildung und mit erst sekundärer Atrophie und Degeneration der Schleimhaut und mit Schwund der Zotten und Drüsen, ja selbst der Muskularis auffaßt, ist überzeugt, daß diese Darmveränderungen im Vereine mit der Magenschleimhauterkrankung das Bild der perniziösen Anaemie hervorrufen.

Gegen eine solche Annahme aber sprachen zunächst die Ergebnisse der Arbeit von M. Koch*), welcher bei Untersuchung von 5 Fällen, die alle an der perniziösen Anaemie selbst gestorben waren, in 3 Fällen eine teilweise oder vollständige Degeneration und Atrophie der Darmschleimhaut fand, in den 2 anderen Fällen aber geradezu normale Befunde erheben konnte. — Auch die Untersuchungen, welche die rührigen Helsingforser Forscher bei der jetzt allgemein als eine perniziöse Anaemie mit bekannter Ätiologie anerkannten Bothriozephalusanaemie vornahmen, hatten kein eindeutiges Ergebnis. Zunächst wies Schauman**) auch hier bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle klinisch eine Achylia gastrica nach; aber er fand die Achylie auch noch jahrelang, nachdem die Bothriozephalusanaemie durch Abtreibung des Wurmes vollständig und dauernd geheilt worden war, bei vollem Wohlbefinden der betreffenden Personen. Dann stellte Möller***), ein Schüler Schaumans, in sorgfältigen Untersuchungen fest, daß bei der Mehrzahl der zur Autopsie gelangten Fälle von Bothriozephalusanaemie zwar eine Atrophie der Darmzotten und verschieden großer Drüsenbezirke wie bei der kryptogenetischen perniziösen Anaemie vorkomme, doch waren die entzündlichen Veränderungen auffallend gering oder fehlten ganz, und überdies war auch die Atrophie nur in jenen Fällen ausgesprochen, welche schon lange Zeit gedauert hatten, während sie bei rasch verlaufenden Fällen gering war oder fehlte. Koch sowohl als Möller sehen also in den Veränderungen der Magen- bezw. der Darmschleimhaut nur sekundäre Veränderungen infolge der bestehenden Anaemie, nicht aber die Ursache dieser selbst. — Ganz entschieden wendet sich gegen die ätiologische Bedeutung der Magen-Darmverände-

*) Inaugural-Dissertat., Berlin, 1898.

**) Zur Kenntnis der sogenannten Bothriozephalusanaemie, Helsingfors, 1894.

***) Helsingfors, 1897, zit. nach Schauman, Volkmanns Vortr., N. F. Nr. 287 (1900).

rungen auch Lazarus in seiner zusammenfassenden Bearbeitung des Gegenstandes in Nothnagels Handbuch *), und er drückt die Meinung aus, daß man die Magen-Darmveränderungen nur als der perniziösen Anaemie koordinierte Erscheinungen, beides die Folgen einer und derselben uns noch unbekannten Noxe, ansprechen könne.

In ein ganz neues Licht wurden anscheinend die in Frage stehenden Veränderungen im Magen-Darmtrakte durch die Untersuchungen von Knud Faber und C. E. Bloch **) gerückt. Diese Forscher kamen auf Grund ihrer sehr sorgfältigen wiederholten Untersuchungen zu der Überzeugung, daß die so häufig beschriebenen atrophischen Zustände der Schleimhaut durchaus nicht den Ausdruck einer wirklich während des Lebens bestandenen Atrophie darstellen, sondern, daß sie der Hauptsache nach hervorgebracht seien einesteils durch kadaveröse Erweichung und Selbstverdauung, anderenteils durch starke Ausdehnung des Dünndarmes infolge des durch Fäulnis hervorgerufenen Leichenmeteorismus. Sie konnten bei genauer Durchsicht der vorher veröffentlichten Protokolle in sehr vielen Fällen nachweisen, daß starke «Atrophie» der Fundusschleimhaut, starke «Atrophie» der Darmwand, Verschwinden der Schleimhautfalten, der Zotten, des Drüsenepithels und der Drüsen selbst immer dann gefunden wurde, wenn die Sektion lange Zeit, 10—24 Stunden oder noch länger nach dem Tode vorgenommen wurde, und insbesondere dann, wenn der Todesfall in der warmen Jahreszeit eingetreten war. Dagegen fehlten regelmäßig oder fast regelmäßig alle oder fast alle diese Erscheinungen der Atrophie dann, wenn die Sektion bald, im allgemeinen höchstens 8 Stunden nach eingetretenem Tode gemacht wurde, und bei später erfolgter Leicheneröffnung nur dann, wenn der Tod in der kalten Jahreszeit erfolgt war, wenn also die Bedingungen für rasche Leichenfäulnis an sich ungünstige waren.

Sie selbst fanden in ihrem ersten Falle, der im Sommer starb und erst am Tage nach dem Tode obduziert wurde, ganz die gleichen Veränderungen, schöpften jedoch der histologischen Befunde wegen Verdacht auf kadaveröse

*) Bd. 8., 1. Teil, 2. Heft, 1900.

**) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 40, 1900, und Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 10, 1904.

Erweichung und gingen bei allen späteren Fällen derart vor, daß sie unmittelbar nach dem Tode mehrere 100 cm³ einer 10%igen Formollösung in die freie Bauchhöle einspritzten und diese Flüssigkeit möglichst zur Verteilung brachten, um auf diese Weise die Fäulnismöglichkeit einzuschränken und den Darm in ganz frischem Zustande zu fixieren. Das gelang ihnen auch tatsächlich fast immer wenigstens im Dünndarm. Dieser war gar nicht oder nur stellenweise gebläht, makroskopisch fehlten fast durchwegs die gewöhnlichen Fäulnisveränderungen im Magen und Darm und mikroskopisch war das Gewebe tadellos färbbar und die Schleimhautepithelien waren beinahe überall erhalten. Bei systematischer Durchmusterung der so fixierten Gewebe fanden sie im Magen bei beiden untersuchten Fällen eine ausgesprochene Entzündung von der Art, wie sie früher schon besprochen worden war, am stärksten im Fundus, abnehmend gegen den Pylorus zu und nur in ganz geringem Grade oder gar nicht in der Schleimhaut des obersten Duodenums. In den stärkstergriffenen Teilen hatte diese Entzündung auch zu einem ganz mäßigen Drüsenschwunde geführt. Im Dünndarm dagegen konnten sie ganz verschiedene Befunde erheben, je nachdem, ob sie kontrahierte oder erweiterte Darmteile untersuchten. In den nichterweiterten erwies sich die Schleimhaut als vollkommen normal, nicht verdünnt, gut gefaltet, mit tadellos erhaltenen Drüsen, ohne eigentliche Entzündungserscheinungen; in den geblähten Partien war das Bild, abgesehen von dem Fehlen postmortaler Epithelabhebung beinahe so, wie es früher für die Schleimhautatrophie als charakteristisch hingestellt wurde: Fehlen der Falten und beinahe auch der Zotten, Verkürzung und Auseinanderdrängung der Lieberkühn'schen Drüsen, starke Verdünnung der ganzen Darmwand. Durch Tierexperimente und auch durch Untersuchung der Übergangsteile der Schleimhaut von kontrahierten zu erweiterten Darmpartien überzeugten sich die Forscher jedoch mit voller Gewißheit davon, daß die Unterschiede der mikroskopischen Bilder nicht durch umschriebene Schleimhautatrophie in den erweiterten Teilen des Darmes, sondern lediglich durch die Ausdehnung des Darmes selbst bedingt seien.

F a b e r und B l o c h kommen daher mit Rücksicht auf ihre Befunde und die kritische Beurteilung der eine

solche zulassenden Beobachtungen aus der Literatur zu dem Schlusse, daß das Vorkommen einer echten Darmschleimhautatrophie bei der perniziösen Anaemie überhaupt noch nicht bewiesen sei, daß eine solche zum mindesten ganz gewiß nicht vorhanden sein müsse und daß sie sonach unmöglich die Ursache der perniziösen Anaemie darstellen könne. Auch sie halten vielmehr ebenso wie Lazarus die wenigstens im Magen tatsächlich gefundenen chronisch-entzündlichen Veränderungen für eine der Anaemie koordinierte Folge der unbekannten Schädlichkeit, welche das ganze Krankheitsbild erzeugt. — In einer zweiten Arbeit aus dem Jahre 1904 widerlegen die Autoren einige gegen ihre Untersuchungen gemachte Einwände und bringen noch weitere zwei neue Beobachtungen bei; eine dritte schalte ich aus, weil sie einen Fall betrifft, dessen Diagnose auf perniziöse Anaemie zum mindesten sehr anzuzweifeln ist. Wiederum bestand auf ein Haar das gleiche Bild wie in den früheren Fällen: im Magen chronische, diffuse Entzündung mit Rundzelleninfiltration, mit zahlreichen hyalinen Kugeln (Russel'schen Körperchen) und etwas Drüsenatrophie, vom Fundus gegen den Pylorus abnehmend, im Dünndarm keinerlei wesentliche Veränderungen, insbesondere keine Spur von Atrophie.

Diese Untersuchungsergebnisse sind auch später wieder bestätigt worden, so von Boekelmann[1]), von M. Mosse[2]) und unter anderen, was den Magen betrifft, auch von K. Sternberg[3]). Etwas anders beurteilt die Entstehung der histologischen Veränderungen in der Magenschleimhaut nur neuerlich Sophie Herzberg[4]), welche bei 9 Fällen von perniziöser Anaemie die Magenschleimhaut in der Weise konservierte, daß sie unmittelbar nach dem Tode mittelst Schlundsonde eine 10%ige Formollösung in den Magen brachte. — Auch sie fand namentlich bei sehr chronisch verlaufenen Fällen sowohl Drüsenatrophie als kleinzellige lymphozytäre Infiltration, will jedoch in der ersteren nicht eine Folge der letzteren sehen, sondern meint, daß durch die Einwirkung der die Blutveränderungen setzenden Schädlichkeit die Drüsenzellen einer Degeneration verfallen und dergestalt

[1]) Nordisch; Ref. Fol. haemat., Bd. 4, Suppl. 2, 1907.
[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 26.
[3]) Versammlung D. Naturforscher und Ärzte zu Stuttgart, 1906.
[4]) Virchows Archiv, Bd. 204, Heft 1.

die Drüsenschläuche zur Atrophie kommen, während gleichzeitig und aus der gleichen Ursache die kleinzellige Infiltration des Zwischengewebes erfolgt, welche nie zu einer Narbenbildung führt. Zum Teile soll es auch wieder zu einer mit Umbau verbundenen Regeneration von Drüsenschläuchen kommen — einem ähnlichen Vorgange, wie er bei der Leberzirrhose die Regel bildet — was durch die alveoläre Struktur und gruppenweise Anordnung der vorhandenen Drüsenreste wahrscheinlich gemacht wird.

Eine ursächliche Bedeutung für das Entstehen der Krankheit schreibt sonach auch S. Herzberg den Veränderungen in der Magenschleimhaut nicht zu, und wir können somit sagen, daß sowohl in Bezug auf die Art der Schleimhautveränderungen als bezüglich ihrer pathogenetischen Beurteilung heute volle Übereinstimmung auf allen Seiten herrscht.

2) Stoffwechselstudien.

Es ist hier wohl am ehesten der Platz, auch hervorzuheben, daß die bereits in beträchtlicher Zahl vorliegenden Stoffwechselversuche dafür sprechen, daß schwere Störungen in der Magen-Darmfunktion nicht vorliegen.

Bezüglich der Nahrungsresorption scheinen zwar größere Schwankungen als in der Norm zu bestehen; es kommen gewiß auch öfters Herabsetzungen der Resorption vor, aber in einem so mäßigen Grade, daß trotzdem, wenigstens im Ruhezustande, der Nahrungsbedarf des Organismus ohne Schwierigkeiten durch die resorbierten Stoffe gedeckt werden kann. Nach vorausgegangener Unterernährung wurde sogar von Bernert und v. Stejskal*) ein erheblicher Stickstoffansatz gefunden, sonst schwanken die Angaben einigermaßen. Die Stickstoffausfuhr im Kot überschreitet nach Strauß**) zuweilen das Durchschnittsmaß und auch die obere Grenze des Normalen, in sehr vielen anderen Fällen aber bewegt sie sich in durchaus normalen Grenzen, und das Ausmaß des aus der zugeführten Nahrung tatsächlich resorbierten Stickstoffes ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle so groß, daß es zur Ernährung vollkommen ausreicht. Ebenso läßt sich sagen, daß die Fettausnützung eine durchaus normale ist.

*) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 48.
**) v. Noordens Handbuch der Pathologie d. Stoffwechsels, 2. Aufl., I. Bd. 1906 (Berlin, Hirschwald).

Was den Stoffwechsel selbst betrifft, so ist vorläufig nur ganz allgemein anzuführen, daß aus den mit modernen Hilfsmitteln angestellten Stoffwechselversuchen durch v. Noorden[1]), v. Neusser[2]), v. Moraczewsky[3]), v. Stejskal und Erben[4]), Strauß[5]), E. Bloch[6]) und noch einigen anderen hervorgeht, daß ein vermehrter Eiweißzerfall im allgemeinen nicht stattfindet; es wurde sogar noch in mehreren Fällen ein Stickstoffansatz festgestellt. — Zu einigermaßen abweichenden Ergebnissen kommt nur Rosenquist[7]), der sowohl bei 3 Fällen von perniziöser Anaemie als insbesondere bei 18 Fällen von Bothriozephalusanaemie bedeutende Schwankungen im Stickstoffhaushalte, zeitweilig vermehrte Abgabe, zeitweilig wieder Retention feststellen konnte. Besonders deutlich und häufig scheint ihm ein pathologischer Eiweißzerfall bei der Bothriozephalusanaemie vorzuliegen, aber er sieht hierin weniger eine Folge der Anaemie als solcher, als eine Folge der Giftwirkung seitens des Wurmes, durch welche auch das Protoplasma in den Geweben geschädigt werde; gerade die Anaemie aber ist nach seinen Worten für die Richtung des Eiweißstoffwechsels ohne Belang.

Wir werden also aus diesen Ergebnissen den Schluß ziehen können, daß zwar hie und da bei unserer Krankheit Störungen in der Nahrungsausnützung vorkommen können, daß diese Störungen jedoch nicht konstant und nicht wesentlich sind, also nicht von prinzipieller Bedeutung sein können, sondern nur als gelegentliche und den übrigen klinischen Symptomen koordinierte Nebenbefunde überhaupt in Betracht kommen. — Die Bedeutung der Magen-Darmveränderungen für die Frage der Pathogenese unseres Krankheitsbildes ist aber auch mit dieser Feststellung noch lange nicht erschöpft, im Gegenteile, gerade in neuester Zeit ist sie wieder in den Brennpunkt des Interesses gerückt worden. Ich komme hierauf später noch in anderem Zusammenhange zurück und möchte mich jetzt, um nicht ganz die historische

---

[1]) Charité-Annalen, Bd. 16, 17 u. 19 (1891—94).
[2]) Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 15.
[3]) Virchows Archiv, Bd. 159, 1900.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 40, 1900.
[5]) ebendort, Bd. 41.
[6]) D. Archiv f. klin. Med., Bd. 77, 1903.
[7]) Berliner klin. Wochenschr., 1901, Nr. 25 u. Zeitschr. f. kl. Mediz., Bd. 49.

Entwicklung zu vernachlässigen, der kurzen Skizzierung einer anderen Reihe von Beobachtungen bei unserem Krankheitsbilde zuwenden, deren Ergebnisse ebenfalls auf die Ausbildung der Lehre von der Pathogenese bestimmend mitgewirkt haben. Ich meine die Veränderungen im zentralen Nervensysteme.

3) Befunde im zentralen Nervensysteme.

Daß psychische Störungen sowohl im Sinne von Depression und Apathie als im Sinne von Unruhe, Angst und Erregungszuständen, ja von förmlichen Tobsuchtanfällen im Verlaufe der Erkrankung, insbesondere zur Zeit akuterer Verschlimmerung oder in den Endstadien häufig vorkommen, war schon den ersten Beobachtern der perniziösen Anaemie bekannt. Ebenso auch das Auftreten von flüchtigen Sprachstörungen und von Mono- oder Hemiparesen. Man fand als anatomische Substrate solcher Störungen manchmal nur Oedem des Gehirns und der Meningen, ein andermal flächenhafte intermeningeale Blutungen oder zahlreiche kapillare Blutungen in der Hirnsubstanz. Alle diese Erscheinungen haben aber nur ein symptomatologisches Interesse.

Viel bedeutungsvoller sind die Erscheinungen von seiten des Rückenmarkes und deren anatomische Grundlage geworden. Wir verdanken die ersten Beobachtungen dieser Art, wie schon oben erwähnt, Lichtheim: später wurde dieses Gebiet bis in die neueste Zeit hinein von verschiedenen Seiten sehr eingehend bearbeitet. Vor allem waren es Minnich[1]), Eisenlohr[2]), v. Leyden[3]), Leichtenstern[4]), Nonne[5]) und viele andere neben ihnen, welche sowohl die klinische Symptomatologie als die anatomisch-histologischen Befunde und den Zusammenhang beider zum Gegenstande sorgfältiger Studien machten. — Zunächst wurde das Auftreten tabesähnlicher Erscheinungen wiederholt festgestellt: Paraesthesien an den Extremitäten, dabei Schwanken im Gang, Fehlen der Patellarsehnenreflexe, reflektorische Pupillenstarre, Blasen- und Mastdarmschwäche wurden teils nebeneinander bei demselben, teils in minder vollständiger Gruppierung bei verschie-

[1]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21. u. 22. 1892/93.
[2]) s. o.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21. 1892.
[4]) Deutsche med. Wochenschr., 1894.
[5]) Archiv f. Psychiatrie Bd. 25. 1893; Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 6 u. Bd. 14. Münchner med. Wochenschr., 1896.

denen Kranken beobachtet. Das Bemerkenswerte ist dabei, daß in manchen Fällen die tabischen Erscheinungen früher zur Ausbildung kamen als die Anaemie, so vor allem bei zwei Fällen von Leichtenstern und in einem Falle von Faber und Bloch, und daß auch sonst durchaus keine Kongruenz zwischen Schwere der Anaemie und der Rückenmarkerscheinungen zu bestehen braucht. Manchmal waren die spinalen Symptome schon bei sehr leichter Anaemie ausgesprochen, ein andermal traten sie erst in späteren Stadien bei weit vorgeschrittener Erkrankung auf, nicht zu vergessen, daß ja doch die weitaus meisten Fälle der schwersten Erkrankungen ohne irgendwelche spinalen Symptome tödlich enden. Die Erscheinungen erwiesen sich auch durchaus nicht als gleichbleibende oder gleichmäßig fortschreitende, vielmehr kamen häufig Besserungen und das Verschwinden einzelner Hauptsymptome, z. B. des Westphal'schen Zeichens vor, und zwar wiederum relativ häufig ganz ohne Zusammenhang mit Besserungen und Verschlimmerungen des Blutbildes, so daß trotz manchmaliger Kongruenz doch eine weitgehende Unabhängigkeit beider Faktoren voneinander in die Augen fällt.

Aber nicht nur tabische Symptome werden beobachtet: Auch das Bild einer spastischen Spinalparalyse kann zur Ausbildung gelangen, Bilder der ersten Art können in solche der zweiten Art übergehen, oder es können Symptommischungen beider unter dem Bilde kombinierter Systemerkrankung in der verschiedensten Mannigfaltigkeit vorhanden sein. Dagegen fehlen so gut wie immer irgendwelche wesentliche Störungen seitens der peripheren Nerven.

Anfänglich glaubte man, daß die anatomische Grundlage der klinischen Symptome eine toxische Degeneration der Hinterstränge oder in andersgearteten Fällen eine kombinierte Strangdegeneration sei; aber bald zeigte es sich, daß die histologischen Befunde einer solchen Annahme widersprechen. Man fand hie und da einzelne kleine Blutungen in der grauen oder weißen Substanz des Rückenmarkes, aber diese spielen keine wesentliche Rolle. Regelmäßig vielmehr konnte man beobachten, daß der Ausgangspunkt der belangreichen spinalen Veränderungen kleinste myelitische Herde seien, welche sich stets um krankhaft veränderte, erweiterte oder in ihrer Wandung verdickte und dadurch verengte

Gefäßchen ansiedeln, dann zusammenfließen und erst sekundär zu entsprechender Strangdegeneration führen. Am häufigsten sind von solchen kleinsten und konfluierenden Herden die Hinterstränge betroffen, seltener und in geringerer Ausdehnung die Seitenstränge, relativ am freiesten bleibt die graue Substanz. Hervorgehoben muß noch werden, daß ebensowenig wie eine Kongruenz zwischen Grad der Anaemie und Vorhandensein oder Grad der Rückenmarkveränderung zu bestehen braucht, auch eine Übereinstimmung zwischen der Schwere der klinischen Symptome und dem Grade der anatomisch nachweisbaren Erkrankung im Rückenmark durchaus nicht vorhanden sein muß: man hat vielmehr schwere Erscheinungen ohne genügenden anatomischen Befund und ausgebreitete myelitische Herde ohne entsprechende spinale Symptome wiederholt festgestellt.

Es treten sonach bei den spinalen Erscheinungen ebenso wie bei den Veränderungen im Magen-Darmtrakte derartige Mißverhältnisse zum Grade und dem Verlaufe der Anaemie in Erscheinung, daß man die ursprünglich naheliegende Meinung, die Anaemie als solche verschulde durch Vermittlung einer mangelhaften Ernährung die Störungen seitens der spinalen Zentren, sehr bald wieder aufgeben mußte und zu der Überzeugung kam, es müsse eine gemeinsame Schädlichkeit vorhanden sein, welche sowohl das Blut und die Blutbildung einerseits als das zentrale Nervensystem andererseits zu schädigen imstande sei, wobei jedoch einmal das eine, einmal das andere System mehr oder weniger, früher oder später betroffen wird. Anaemie und spinale Veränderungen erscheinen sonach als koordinierte Wirkungen einer und derselben offenbar toxischen Schädlichkeit.

Weisen also nach den vorstehenden Skizzen, welche durchaus nicht den Anspruch erheben, die ganze Literatur verarbeitet zu haben, sondern nur aus der großen Anzahl der Beobachtungen dasjenige herausgriffen, was zur Kennzeichnung der tatsächlichen Befunde und zur Beurteilung ihrer Bedeutung von wesentlichem Belange ist, sowohl die Veränderungen im Magen-Darmtrakte als jene im zentralen Nervensysteme, speziell im Rückenmarke darauf hin, daß es sich bei der perniziösen Anaemie um eine auf verschiedene Organgebiete des Körpers in koordinierter Weise wirkende, offenbar toxische Schädlichkeit handle, so müssen wir

uns jetzt doch auch fragen, ob wohl die Veränderungen in den Blutbildungsorganen und im Blute derart sind, um diese Anschauung zu rechtfertigen oder zu stützen. Wir wollen in dieser Hinsicht mit den histologischen Befunden in den Blutbildungsorganen, vor allem im Knochenmarke beginnen.

4) Befunde im Blutbildungssysteme.

Wie ich schon oben erwähnte, hat zum erstenmale Cohnheim*) eine ausführlichere Mitteilung über den Befund des Knochenmarkes bei einer Perniziosa gemacht. Er fand in den langen Röhrenknochen an Stelle des Fettmarkes ein himbeergeleeähnliches rotes Mark, welches in seiner Zusammensetzung dem normalen Marke spongiöser Knochen entsprach. Es fehlten beinahe vollkommen die Fettzellen, haemoglobinhaltige und haemoglobinfreie Zellelemente waren in fast gleicher Menge vorhanden, und unter den haemoglobinführenden war ein Teil durch besondere Größe ausgezeichnet. Cohnheim hatte die Markveränderungen als primär und die Anaemie als eine sekundäre Folge der Markveränderungen angesprochen. E. Neumann**) dagegen, der schon früher rotes Mark in den Röhrenknochen auch bei verschiedenartigen zu Marasmus führenden chronischen Krankheiten gefunden hatte, sieht in dieser Veränderung des Markgewebes einen Kompensationsversuch des Organismus gegenüber der Anaemie. Dieser Anschauung schließt sich bezüglich der symptomatischen Anaemien Geelmuyden***) an, indem er feststellt, daß in diesen Fällen wirklich das rote Mark der Röhrenknochen auch in den mikroskopischen Einzelheiten vollkommen dem normalen Marke der spongiösen Knochen gleicht. Bei der Perniziosa aber zeigt das Mark bezüglich der Erythroblasten ein vorwiegend pathologisches Gepräge durch das Vorhandensein zahlreicher Megaloblasten, welche dem Marke des Erwachsenen sonst fremd sind. Zugleich finden sich Zeichen eines gesteigerten Zerfalles roter Blutkörperchen, indem einerseits Pigmentschollen sowohl in als zwischen den Zellen des Markgewebes gefunden werden und indem sich andererseits Riesenzellen mit phagozytierten Erythrozyten im Marke vorfinden. Wenn man also auch bei der Perniziosa die Knochenmarkveränderung

*) Virchows Archiv, Bd. 68, 1876.
**) Berliner klin. Wochenschr., 1877, Nr. 47.
***) Virchows Archiv, Bd. 105, 1886.

als eine Regenerationserscheinung ansprechen mag, so muß man doch jedenfalls von einer pathologischen und, wie der Autor meint, minderwertigen Regeneration sprechen.

Von großem Belange wurden schon zu jener Zeit die mehrfachen Befunde von Laache, Quincke, Geelmuyden, Ehrlich[1]) und Engel[2]), in welchen trotz schwerer, zum Teile wohl haemolytischer Anaemie die Markreaktion vollkommen ausgeblieben war, indem sich bei der Sektion höchstens ganz winzige rote Markherde in den Röhrenknochen fanden, oder selbst diese ausblieben und ein vollkommen unverändertes Fettmark ohne jedes Zeichen einer gesteigerten Zellbildung beobachtet wurde. Zwischen diesen Fällen mit vollständig fehlender Markreaktion und einem von Rindfleich im Jahre 1890[3]) beschriebenen Falle, bei welchem das gesamte Mark der Röhrenknochen in funktionierendes rotes Mark von megaloblastischem Typus umgewandelt war, wurden Übergangsfälle mit verschiedengradiger Umwandlung des Fettmarkes der Röhrenknochen beobachtet. Hier darf ich vielleicht anfügen, daß Neusser[4]) schon vor 13 Jahren unter Rücksichtnahme auf die innigen Beziehungen zwischen der Entwicklung des Knochenmarkes und des Gefäßsystemes und auf eigene klinische Beobachtungen die Meinung ausgesprochen hat, daß in einem Teile der Fälle angeborene Veranlagungen wie Hypoplasie des Gefäßsystemes und Lymphatismus auch auf die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes bestimmend einwirken dürften.

Während nun Ehrlich noch 1892 in seinem Vortrage in der megaloblastischen Degeneration des Knochenmarkes die Hauptursache der perniziösen Anaemie gesehen hatte, nimmt Lazarus[5]) 8 Jahre später bereits den Standpunkt ein, daß die Markveränderung auch bei der Perniziosa eine regeneratorische Bedeutung habe. Doch ist für die Eigenartigkeit des histologischen Befundes nicht etwa nur der hohe Grad des anaemisierenden Reizes verantwortlich zu machen, wie das Muir[6]) angenommen hatte, sondern offenkundig vor allem die besondere Beschaffen-

[1]) Charité-Annalen, Bd. 13, 1888.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd., 40, 1900.
[3]) Virchows Archiv, Bd. 121, 1890.
[4]) Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 15.
[5]) Die Anaemie, Nothnagels Handbuch, Bd. 8, Heft 2, 1900.
[6]) Journal of Path. and Bakt., 1894, zit. nach Lazarus.

heit der zugrunde liegenden Schädlichkeit. Es gibt «leichte» Fälle von Perniziosa mit megalozytischem Blute und dementsprechend offenbar auch megaloblastischer Degeneration des Markgewebes, während die schwersten Anaemiefälle anderer Art nicht zu einer solchen Degeneration führen. Es ist aber auch nicht möglich, die Ursache der megaloblastischen Degeneration in diesen Fällen in einer primären abnormen Veranlagung des Markes zu suchen, vor allem deswegen nicht, weil die Erkrankung an Bothriozephalus verhältnismäßig doch so häufig imstande ist, das Markbild einer Perniziosa zu erzeugen. — In dieser Hinsicht steht E. Bloch*) auf einem abweichenden Standpunkte. Er hält die bis dahin (1903) vorgebrachten Argumente für eine toxische Entstehungsweise der Perniziosa nicht für erwiesen, lehnt diese Genese auch für die Bothriozephalusanaemie ab und kommt auf Grund seiner eigenen, teils klinischen, teils experimentellen Beobachtungen und Untersuchungen zu der Meinung, daß die Biermer'sche progressive Anaemie auf einer primären asthenischen Beschaffenheit des blutzellenbildenden Gewebes beruht, welches infolgedessen ein minderwertiges Blutzellenmaterial bereitet. Das Mark schwemmt unreife, jugendliche oder widerstandsunfähige Zellformen in die Blutbahn ein; tritt dann eine weitere Noxe als Gelegenheitsursache hinzu, entweder eine erworbene Konstitutionsanomalie oder irgend eine anderweitige organische Erkrankung, so erweisen sich die Blutzellen als zu schwach und zeigen die charakteristischen Veränderungen, während gleichzeitig vom Blutbildungssysteme immer schwächlichere Zellformen in den Kreislauf gesandt werden.

Dieser Standpunkt Blochs ist wohl bis heute vereinzelt geblieben. Alle gleichzeitigen und neueren Forscher sehen in der mehr oder minder ausgebreiteten, immer aber nur teilweisen megaloblastischen Degeneration des Markes einen pathologischen Regenerationsvorgang als Folge einer primären erythrolytischen Anaemie bei gleichzeitiger Mitschädigung des erythroblastischen Systemes im Markgewebe durch dieselbe Noxe, welche im Kreislauf den gesteigerten Blutzerfall hervorgebracht hat. Es ist wohl nicht berechtigt, es als ein besonderes Verdienst Pappen-

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 77, 3—4. Heft. 1903.

heims[1]) hinzustellen, daß er auf diese schon in Lazarus' Darstellung enthaltene Annahme einer gleichzeitigen schädigenden Einwirkung eines bestimmten Erythrozytengiftes auf die im Blute kreisenden und auf die im Markgewebe sich vermehrenden Erythrozyten und Erythroblasten hingewiesen hat. Daß dem so sein muß, ergibt sich ja für jeden klar denkenden Menschen eigentlich von selbst, und gewiß ist jeder mit den Befunden und Tatsachen vertraute Beobachter zu dieser Überzeugung gekommen, ob er nun weiß, daß sie Pappenheim auch irgendwo ausgesprochen hat oder nicht[2]). Es ist aber auch natürlich, daß die Schädigung anders auf die kernlosen Erythrozyten im Medium des kreisenden Blutes und anders auf die im fixen Gewebsverbande liegenden proliferierenden Erythroblasten einwirken wird: daß jedoch beide in ihrer Art unter der Schädigung leiden werden oder zum mindesten werden leiden können, bedarf wohl keiner weiteren Erörterung.

Noch vor Lazarus hatte übrigens Neusser[3]) einen gleichen Gedankengang verfolgt, indem er im Anschlusse an die Mitteilung einiger interessanter Fälle von perniziöser Anaemie wörtlich sagt: «Wir finden als Ausdruck der Reaktion des Knochenmarkes bei anaemisierenden Insulten das Auftreten von kernhaltigen Roten (Normoblasten) als Regenerationserscheinung, während wir die Bildung von Megaloblasten mit entarteten Kernen (kleine schlecht tingierte Kerne) als den Ausdruck der Degeneration auffassen müssen».

Für eine derartige Schädigung der Markfunktion wurden auch noch andere Befunde als Beweismittel zu Tage gefördert. So wies 1900 Naegeli[4]) darauf hin, daß er bei der Perniziosa eine Schädigung der Leukozytenbildung

---

1) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43, H. 5—6 und Fußnote zu einem Referate über Blochs Arbeit, Fol. haemat., I., 5, 1904.

2) Ich sehe mich gezwungen, diese Bemerkung zu machen, weil Pappenheim die eigentümliche Gewohnheit hat, jede Meinungsäußerung oder Auffassung, die sich für einen klardenkenden Menschen, der mit den tatsächlichen Verhältnissen vertraut ist, aus diesen geradezu mit Selbstverständlichkeit ergibt, förmlich als ein Plagiat an seiner Geistesarbeit hinzustellen, wenn er eine solche Meinung auch irgendwo einmal, sei es auch nur in einer Fußnote zu irgend einem Referate ausgesprochen hat. Als wenn jeder, der haematologisch arbeitet, P.'s. Geistesprodukte, welche in der Mehrzahl nach meiner Empfindung für normale Menschen einfach ungenießbar geschrieben sind, als Evangelium auswendig können und zur Grundlage seines Denkens machen müßte!

3) Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 15.

4) Deutsche mediz. Wochenschr., 1900, Nr. 18.

beobachtet habe. Während normalerweise beim erwachsenen Menschen im Markgewebe die Granulozyten weitaus über die ungranulierten Zellformen, welche er als Myeloblasten bezeichnet, überwiegen, konnte er in Perniziosafällen ein sehr beträchtliches Überwiegen der letzteren über die ersteren feststellen, so daß die Verhältnisse jenen im letzten Drittel des embryonalen Lebens entsprachen. Er sagt direkt: Das rote Femurmark der perniziösen Anaemie ist ein myeloblastisches Mark. Seine weißen Zellen sind zu 90—95% Myeloblasten, und zwar zumeist der kleinen Form. Er glaubt damit einen neuen Beweis für die Richtigkeit der Ehrlich'schen Theorie, nach der es sich bei der Biermer'schen Anaemie um einen Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale handelt, erbracht zu haben, denn es stehen nicht nur die roten sondern auch die weißen Knochenmarkzellen auf einer embryonalen Stufe. — Allerdings ist Naegeli infolge Verallgemeinerung seiner Befunde darin zu weit gegangen, wie wir das später sehen werden; aber an ihrer Tatsächlichkeit kann kein Zweifel obwalten.

Hiermit sind wir zu der modernen Ära der Untersuchung der Blutbildungsstätten mit Hilfe jener Methoden, welche eine Darstellung auch der neutrophilen Granula im Schnitte ermöglichen, gekommen. Sie haben uns nicht nur über die Verhältnisse im Knochenmarke weitere Klarheit gebracht, sondern auch über das Auftreten von extramedullären Blutbildungsherden bei der Perniziosa, welche vor allem im Pulpaanteile der Milz, viel weniger ausgesprochen in der Leber, in Lymphdrüsen und an anderen Stellen im perivaskulären Gewebe beobachtet werden.

Die ausführlichsten Angaben in dieser Hinsicht finden sich in der schon früher erwähnten Arbeit von Erich Meyer und A. Heineke über die Blutbildung bei schweren Anaemien und Leukaemien *). Die Autoren untersuchten 5 Fälle von typischer perniziöser Anaemie und fanden in allen Fällen im Knochenmark eine ganz auffällige Vermehrung der Myeloblasten, welche in den Fällen, wo eine Differenzialzählung gemacht wurde, 63.7—72% aller zellen ausmachten; außerdem waren überall neben Normoblasten auch Megaloblasten in wechselnder Anzahl vorhanden. Wei-

*) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 88, 1907.

terhin konnten sie als durchgängigen Befund eine myeloide Umwandlung mit Erythro- und Leukopoese in der Milzpulpa beobachten, während die Follikelapparate unverändert blieben oder sogar auffällig klein waren, in jedem Falle aber keinerlei Anteil an der pathologischen Bildung von myeloiden Zellformen hatten. Diese myeloide Umwandlung der Milzpulpa erfolgt vielmehr unter der Einwirkung eines bisher unbekannten Reizes von vorher undifferenzierten Pulpaelementen aus. Im strikten Gegensatze zum Knochenmarke überwiegen aber in der Milz weitaus die neutrophilen und eosinophilen Myelozyten über die Myeloblasten. Die leukozytären Elemente wurden perivaskulär, die Erythroblasten hauptsächlich in den Billroth'schen Venensinus gefunden; die letzteren waren auch hier teils Normo- teils Megaloblasten. In einigen Fällen wurde nur die Milz myeloid umgewandelt gefunden, in anderen fanden sich auch myeloide Zellbildungsherde periportal und zum Teile auch intrakapillär in der Leber und auch in der Marksubstanz von Lymphdrüsen. Auch in diesen hat der Follikelapparat und haben die Keimzentren keinerlei Beziehung zur myeloiden Zellbildung. — Die Autoren haben auch einige atypische Formen schwerer Anaemie beobachtet, welche zum Teile als Leukanaemie bezeichnet werden, und konnten hier abweichend von den typischen Fällen von Perniziosa eine auffällig stärkere myeloide perivaskuläre Zellbildung in der Leber und auch intravaskulär in Kapillarbuchten mächtige Zellanhäufungen nachweisen, in welchen auch Riesenzellen vorhanden waren und viele lymphoide Zellen, offenbar Myeloblasten, mit gegenseitig in den einzelnen Fällen sehr wechselnden Verhältnissen.

Was die Deutung der gefundenen Veränderungen in Milz, Leber und Lymphdrüsen betrifft, so stehen die Autoren uneingeschränkt auf dem Standpunkte, daß in ihnen eine Teilerscheinung allgemeiner Kompensationsvorkehrungen des Organismus gegen schwere Blutschädigung zu sehen sei. Die größte Rolle spielt hiebei allerdings regelmäßig das Knochenmark, das an Umfang enorm zunimmt; überall ist dann im Markraume funktionierendes rotes Mark zu sehen, auch an Stellen, wo sich Knochengewebe erst krankhafterweise oder als Altersveränderung bildet, z. B. im Kehlkopfskelett; von den Rippen aus schieben sich Markräume bis weit in den Knorpel hinein, im Femurkopf kann das Mark-

gewebe bis zum Knorpelüberzug reichen. Aber die Regenerationsbestrebungen gehen über das Mark auch in jene Gebiete hinaus, wo im embryonalen Leben einmal myeloide Funktion geübt worden war. Diese Veränderungen lassen sich nur verstehen, «wenn wir sie als Antwort des Körpers in allen seinen Blutbildungsstätten auf eine primär das Blut schädigende Einwirkung betrachten». Dieser Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale ist also nicht, wie Ehrlich seinerzeit annahm, die Ursache der Anaemie, sondern eine notwendige und nützliche Abwehrmaßnahme des Körpers.

Neue Tatsachen sind eigentlich seit dieser Zeit nicht mehr vorgebracht worden, es liegen nur Bestätigungen vor. So untersuchte Schatiloff*) unter Naegelis Leitung in Zürich einige Fälle von Perniziosa, fand im Knochenmarke immer Myeloblasten, aber in einem Falle trotz extremster Schwere der perniziösen Anaemie «nur in geringer Menge», und konstant myeloide Zellbildung in der Milz, einmal aber ohne Erythropoese. Einmal wurde solche Veränderung auch in den Lymphdrüsen, dagegen niemals in der Leber gefunden. Auch er betrachtet diese Bildungen als autochthone und leugnet jeden Zusammenhang mit dem lymphatischen Apparate. Lymphatische Hyperplasien konnten in keinem Falle gefunden werden, im Gegenteile, die Milzfollikel erwiesen sich regelmäßig als verkleinert, die Lymphdrüsen als unverändert; lediglich Plasmazellen konnten reichlich beobachtet werden.

Lobenhoffer**) und Schridde***) haben analoge Organbefunde erhoben und stehen nur in Bezug auf die Zellgenese auf einem etwas anderen Standpunkte, indem sie vor allem den stets extravaskulären Beginn der extramedullären Zellbildung betonen und diese von Gefäßwandzellen bezw. metaplasierten Gefäßendothelien ableiten, wie das schon im allgemeinen Teile beschrieben wurde. Sie lehnen demgemäß auch die von Meyer und Heincke angenommene Umwandlung von Pulpazellen der Milz in myeloische Zellen ab und erklären die Pulpazellen als nicht zum blutbereitenden Gewebe gehörig.

---

*) Münchner med Wochenschr., 1908, Nr. 22.
**) Zieglers Beiträge, Bd. 43, 1908.
***) Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 19, 1908.

Ich glaube, daß diese Mitteilungen ausreichen, um Ihnen ein Bild von den anatomischen Veränderungen der Blutbildungsorgane bei der Perniziosa zu geben und auch Anhaltspunkte dafür, wie diese Befunde zu deuten sind. Ich möchte nur noch aus eigener Beobachtung hervorheben, daß das von N a e g e l i behauptete Überwiegen der Myeloblasten über die anderen Zellformen des Markes etwas durchaus Inkonstantes ist. Es ist ein Erschöpfungssymptom seitens des leukoblastischen Myeloidgewebes und nichts mehr, der Ausdruck einer nur mehr mangelhaften Differenzierungsfähigkeit seiner Elemente. Diese kann aber auch bis zum Ende relativ gut erhalten bleiben, und sie bleibt es auch öfters selbst in schweren Fällen, wenn die reparatorischen Kräfte des Organismus gut funktionieren. So habe ich im Marke einer außerordentlich typischen Perniziosa, die ich einige Jahre lang mit schwersten Nachschüben und trotzdem wieder einsetzenden Besserungen und dann lange Zeit mit einem annähernd stationären Befunde beobachtet habe, bis ein neuerlicher Nachschub zum Tode führte, trotz der langen Krankheitsdauer ein hochgradiges Überwiegen der Granulozyten über die ungranulierten leukozytären Elemente gefunden, und auch in einem anderen Falle, von welchem in den Tafeln ein Stück eines Markschnittes abgebildet ist, sehen Sie dieses gleiche Verhalten.

5) Zeichen pathologisch gesteigerter Erythrolyse.

Ich muß jetzt nur noch einen Befund neuerlich hervorheben, dessen schon heute und namentlich bei der vorhergehenden Besprechung der Blutgiftanaemien wiederholt Erwähnung getan wurde: die H a e m o s i d e r o s e und Pigmentablagerung überhaupt in den inneren Organen.

Dieser zuerst von Q u i n c k e mit Nachdruck hervorgehobene und von ihm und insbesondere auch von H u n t e r in seiner Bedeutung gewürdigte Befund ist ausnahmslos von allen Forschern bestätigt worden. Am hochgradigsten ist die Ablagerung von Eisen und von Pigment, welches teils eisenhaltig, teils eisenfrei zu sein scheint, stets in der Leber; es kommt aber auch in der Milz, im Knochenmark, in den Nieren und auch sonst in den Geweben vor, teils intra-, teils interzellulär gelagert. Bei wiederholten quantitativen Eisenbestimmungen in der Leber wurde ihr Eisengehalt mehrfach als bis zum zehnfachen Werte die Norm übersteigend festgestellt. Auch darüber, daß in dieser enormen Eisenablagerung und Pigmentansammlung nur eine Folge

eines hochgradig gesteigerten Blutzerfalles gesehen werden kann — auch darüber herrscht unter allen Autoren und Forschern nur eine Stimme. Und gerade dieser Befund ist mit eines der wertvollsten Argumente gewesen für die Entwicklung der Anschauung, daß der perniziösen Anaemie ähnlich wie den Blutgiftanaemien eine hochgradig gesteigerte Blutzerstörung im Kreislaufe und bezw. oder in den Blutabbauorganen als primär infolge toxischer Einwirkung entstehende Läsion zugrunde liegen müsse.

Dieser Annahme, zu welcher ja auch die früher besprochenen Befunde im Magen-Darmtrakte und im Rückenmarke hingedrängt hatten, scheinen aber auf der anderen Seite wieder mehrere Umstände von großem Gewichte entgegenzustehen. Zunächst einmal war es die ganze Zeit über nicht gelungen, bei der Perniziosa haemolytische Vorgänge im Blute direkt nachzuweisen, während doch eben das sowohl bei den experimentellen und auch den in der menschlichen Pathologie beobachteten Blutgiftanaemien und bei der paroxysmalen Haemoglobinurie zu gleicher Zeit und mit Hilfe derselben Mittel ohneweiters geglückt war. Man fand im Gegenteil wiederholt die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen bei unserer Krankheit eher erhöht und die Resistenz gegenüber haemolytischen Einflüssen wenigstens nicht herabgesetzt. Man mußte sich also mit der Annahme behelfen, daß die kreisenden Erythrozyten durch die angenommene Giftwirkung nur insoweit geschädigt werden, daß sie einem gesteigerten Abbau in Milz und Leber verfallen, ohne schon vorher in der Blutbahn Zeichen des Zerfalles zu bieten — einer Annahme, welche ja nicht ohne Analogien dastand; aber es gelang auch nicht, im Blutplasma von perniziös Anaemischen eine gesteigerte autolytische oder auch nur isolytische Kraft festzustellen. Nur S y l l a b a glaubt, positives Beweismaterial für die haemolytische Natur der Perniziosa, und zwar für einen innerhalb des Kreislaufes erfolgenden gesteigerten Erythrozytenzerfall beigebracht zu haben. Leider steht mir über seine sehr ausführliche Monographie, welche in tschechischer Sprache erschienen ist, nur das allerdings sehr sorgfältige Referat in den Folia haematologica, Band 1 aus dem Jahre 1904 zur Verfügung.

S y l l a b a geht von einer Beobachtung aus, nach welcher bei einem 8 Jahre lang verfolgten und schließlich zum

tödlichen Abschluße gelangten Falle von B i e r m e r'scher Anaemie auch beständiger Ikterus beobachtet wurde. Die Haut war dabei eher zitronen- oder schwefelgelb als orangefärbig, im Urin wurde kein Gallenfarbstoff, sondern Urobilin gefunden, der Stuhl war dunkelbraun und sehr urobilinreich, der Ikterus trug somit alle Zeichen eines sogenannten haematogenen Ikterus der älteren Autoren. Auch in 4 weiteren Fällen beobachtete S y l l a b a immer einen mehr oder weniger ausgeprägten Ikterus und sieht diesen demnach als eine gewöhnliche, wenn nicht konstante Erscheinung der Perniziosa an, umsomehr, als er auch in der Literatur wiederholt ausdrückliche Angaben in dieser Hinsicht vorfand. Daß er nicht m e h r hervorgehoben wird, sei darauf zurückzuführen, daß er nur zeitweilig stärker zu Tage tritt und daher von vielen Autoren während der oft nur recht kurzen Beobachtungsdauer nicht wahrgenommen wurde. S y l l a b a untersuchte nun alle seine Fälle sorgfältig auf intravaskulären Blutzerfall und konnte in dem ersten Falle, bei welchem der Ikterus am stärksten ausgesprochen war, eine unbestreitbare Haemoglobinaemie nachweisen: er fand im Blutserum freies Haemoglobin und außerdem Bilirubin. In den übrigen Fällen mit minderstarkem Ikterus konnte er nur Bilirubin nachweisen, das die auffällig gelbe Farbe hervorruft, welche dem Blutserum der Perniziosa auch von anderer Seite zugeschrieben wird.

Den diesem Befunde zugrunde liegenden pathologischen Vorgang stellt sich S y l l a b a in folgender Weise vor: Nur bei besonders starker Haemolyse wird soviel Haemoglobin im Kreislaufe frei, daß sich das Plasma rubinrot färbt und daß der direkte Haemoglobinnachweis ermöglicht wird. Zumeist ist der Blutzerfall ein viel geringerer und die Leber entfernt das dadurch entstandene Haemoglobin durch Zurückhaltung und Umwandlung in Bilirubin und in einen eisenhaltigen Körper (Haemosiderin), welcher in der Leber und anderen Organen abgelagert wird, so rasch aus dem Blute, daß eine Haemoglobinaemie nicht nachgewiesen werden kann. Durch die gesteigerte Bilirubinbildung in der Leber kommt es zur Pleiochromie der Galle, und weil diese dann auffällig zäh und dickflüssig ist und leicht stagniert, wird ein Teil davon aus den Gallenkapillaren wieder entweder in die Lymphbahn oder direkt in die Blutbahn hinein resorbiert, und dieser

Teil verursacht dann die Bilirubinaemie, welche auch bei fehlender Haemoglobinaemie nachgewiesen werden kann. Das Bilirubin im abfließenden Teile der pleiochromen Galle wird im Darm zu Urobilin umgewandelt und dieses wieder zum Teile resorbiert und durch die Niere ausgeschieden.

Auf Grund dieser Beobachtungen und Deduktionen hält Syllaba den haemolytischen Charakter der perniziösen Anaemie für erwiesen und er nimmt als Ursache der Haemolyse gleich allen anderen Autoren, welche diese Art von Pathogenese vertreten, ein unbekanntes toxisches Agens an. Um diese Annahme zu erhärten, unternahm er auch Tierversuche mit Blutgiften und fand, daß unter deren Einwirkung anscheinend ganz entgegengesetzte Erscheinungen zustande kamen. Bei jugendlichen, kräftigen Tieren und bei Verwendung kleiner Giftdosen blieb der Ikterus aus, und obgleich durch den Nachweis von Bilirubinaemie und Siderose das Bestehen einer Haemolyse sichergestellt werden konnte, kam es nicht zu einer Anaemie, sondern im Gegenteile zu einer Art Plethora, einer auffälligen Zunahme von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt. Bei älteren oder heruntergekommenen Tieren und bei Anwendung von giftigeren Präparaten kam es stets zur Bildung einer verschieden schweren Anaemie mit Ikterus, Bilirubinurie oder Urobilinurie, einmal auch mit Haemoglobinurie, außerdem mit Gewebesiderose, mit rotem Knochenmark und Schwellung der Milz. Syllaba konnte aber auch bei dem gleichen Tiere die anaemisierende und die plethoraerzeugende Wirkung in Abwechslung miteinander erzielen und glaubt, durch seine Versuche nicht nur Material zur Unterstützung der Hypothese vom toxaemischen Ursprung der Perniziosa beigebracht, sondern auch Tatsachen aufgedeckt zu haben, welche für das Verständnis des klinischen Verlaufes unserer Krankheit von hohem Belange sind, indem sie dartun, wie der Verlauf einer toxaemischen Anaemie nicht nur durch die Haemolyse als solche, sondern auch durch die kompensatorische Blutneubildung bestimmt wird, also von dem jeweiligen gegenseitigen Verhältnis dieser beiden Komponenten zueinander abhängig ist. Auf diese Weise kommen bei Überwiegen der Blutneubildung über die Blutzerstörung die Remissionen des Krankheitsbildes zustande. Aber die Toxaemie dauert auch während dieser Remissionen fort, bekommt später wieder die Oberhand, und schließlich geht

der Kranke trotz aller Remissionen zugrunde. Gerade in dieser ausgiebigen und schließlich doch erfolglosen Tätigkeit der Blutbildungsstätten liegt der überzeugendste Beweis dafür, daß nicht eine primäre Funktionsschwäche des Blutbildungssystemes die Ursache und das Wesen der perniziösen Anaemie ausmachen kann.

Dies sind, nach dem vorliegenden Berichte wiedergegeben, die tatsächlichen Ergebnisse und die wesentlichen Gedankengänge der zweifellos sehr tüchtigen und in ihren Schlußfolgerungen meines Erachtens derzeit unanfechtbaren Arbeit Syllabas. Immerhin konnte auch er nur einen indirekten Beweis für das Bestehen haemolytischer Vorgänge im Kreislaufe perniziös Anaemischer erbringen, indem er Gallenfarbstoff im Blute und Ikterus nachwies, trotz vollkommen unbehinderten Gallenabflusses. — So sind auch die in der Folgezeit vorgebrachten Argumente für diese Theorie nicht auf direkte Beobachtungen im Blute und am Blute gestützt, sondern sie beruhen auf Analogieschlüssen, welche sich unter Berücksichtigung der klinischen und anatomischen Befunde aus dem Vergleiche mit den Ergebnissen der experimentellen Erforschung hauptsächlich der Bothriozephalusanaemie ergaben. Der Nachweis einer zweifellosen Haemolyse im Kreislauf oder jener des Vorhandenseins von Haemolysinen im Blute bei der Perniziosa aber gelang, wie schon erwähnt, niemandem.

Positivere Anhaltspunkte für deren Bestehen haben erst die Untersuchungen von K. v. Stejskal im Jahre 1909*) zu Tage gefördert. Dieser wies zunächst darauf hin, daß bei Haemolyseversuchen im Reagenzglase, soferne es sich wie hier um sehr geringe Grade der Lyse handelt, ganz besondere Vorsichtsmaßregeln notwendig sind, um lytische Einflüsse, welche außerhalb des Blutes liegen, z. B. von einer Alkaliauslaugung der Glaswandungen herrühren, mit voller Sicherheit auszuschließen. So ist es notwendig, den zur Blutentnahme verwendeten Finger (wenn nicht direkt Venenblut verwendet wird) sehr sorgfältig durch Waschung mit Wasser, Seife, Alkohol und Äther zu reinigen und außerdem alle Glasgefäße nicht nur zu sterilisieren, sondern auch längere Zeit «auszudämpfen», wie das in der physikalischen

*) Wiener klin. Wochenschr., 1909, Nr. 19 und 49.

Chemie üblich ist. Wird so vorgegangen, so kann man normales Blut auch 8 Tage lang ohne eine Spur von Haemolyse aufbewahren. Bei derart vorsichtiger Versuchsanordnung vermochte nun v. Stejskal bei der Perniziosa einerseits festzustellen, daß die osmotische Resistenz der Erythrozyten nicht herabgesetzt ist, sondern eher ein wenig erhöht, daß aber trotzdem und unabhängig davon zeitweilig eine Erythrolyse zustande kommt. Es kann sich sonach nur um eine echte Haemolysinwirkung handeln. Diese Haemolyse läßt sich immer nur während weniger Tage zur Zeit des Einsetzens einer Verschlimmerung nachweisen und fehlt während der Remissionen; sie kann auch im terminalen Zustande fehlen, wenn dieser nicht durch einen neuen Krankheitsnachschub, sondern durch sekundäre Organveränderungen bedingt ist. Die Lyse ist immer nur partiell und erfolgt bei Bruttemperatur innerhalb 6—12 Stunden, entweder in physiologischer Kochsalzlösung allein, oder wenigstens bei Zusatz geringer Serummengen von einem gesunden oder aber einem beliebig andersartig erkrankten Menschen. Und wenn auch dieser Kunstgriff nicht ausreicht, so gelingt der Nachweis einer Lyse doch noch manchmal, wenn man sowohl das zur Prüfung bestimmte Blut des perniziös Anaemischen als das zum Zusatz bestimmte Serum eines normalen Menschen dem 10 Minuten durch Hochhalten und dann durch eine 5 Minuten dauernde Umschnürung mit der Esmarch' schen Binde anaemisierten Arme entnimmt. Daß der Zusatz von fremdem Blutserum etwa die Bedeutung einer Komplementergänzung besitzt, ist nicht wahrscheinlich; jedenfalls aber wirkt inaktiviertes (durch 2 Stunden auf 56° C erwärmtes) Serum nicht in dieser Weise. — Aus diesen Versuchsergebnissen schließt v. Stejskal unter Berücksichtigung der für vermehrten Blutzerfall sprechenden klinischen und anatomischen Befunde, daß auch im Kreislaufe sich bei der perniziösen Anaemie wenigstens zur Zeit der Nachschübe haemolytische Vorgänge abspielen, die aber nicht jene Stärke erreichen, welche für einen unmittelbaren Nachweis erforderlich wäre.

Soviel zunächst von den objektiv feststellbaren Tatsachen aus der Pathologie der perniziösen Anaemie, welche im Sinne eines gesteigerten Blutzerfalles als der wesentlichen primären Schädigung bei unserer Erkrankung sprechen.

6) Moderne Auffassung der Krankheit als vorwiegend primär-haemolytische Toxikose.

Es sei im Anschlusse an diese Auseinandersetzungen nur noch in Kürze hervorgehoben, daß auch der klinische Verlauf der Krankheit in den typischen Fällen durchaus einer solchen Annahme entspricht. Denn wir haben es nicht mit einer eigentlich progressiven, das heißt unaufhaltsam in einem Zuge zum Ende führenden Erkrankung zu tun, sondern im Gegenteile mit einem ganz ausgesprochen remittierenden Verlaufe, der sich aus wiederholten, zumeist ganz unerwartet und unvermittelt einsetzenden Verschlimmerungen, Nachschüben, und aus ebenso unerwarteten und plötzlich darauf folgenden Besserungen, Remissionen zusammensetzt, während welcher nicht nur das subjektive Befinden der Kranken, sondern auch der objektive Befund, sowohl im Blute als auch in allen übrigen Krankheitserscheinungen eine weitgehende Besserung zu erfahren pflegt oder mindestens erfahren kann. Mitunter sind diese Remissionen so weitgehende und so langedauernde, daß namentlich der Laie an eine vollkommene Heilung der Krankheit glauben möchte, während der erfahrene Arzt doch jedesmal den sicheren Rückschlag voraussagen kann. Immerhin sind gewiß die Berichte über eine ganze Anzahl sogenannter «Heilungen» unserer Krankheit auf derartige hochgradige und langedauernde Remissionen zurückzuführen. In Wirklichkeit aber kann es sich um Heilungen nur dann handeln, wenn die Ursache entfernbar ist, was eben gerade bei den kryptogenetischen Formen, welche wir ja mit dem größten Rechte als die «echten» perniziösen Anaemien ansprechen müssen, unmöglich ist. In diesen Fällen gibt es dementsprechend auch keine Heilung. Mögen die Remissionen anfänglich noch so weitgehend und andauernd sein, es kommen wieder Nachschübe; diese werden stärker und folgen einander rascher, die Remissionen werden minder vollkommen und dauern kürzer, und schließlich geht der Kranke entweder unmittelbar an einer solchen Verschlimmerung oder aber an den mittelbaren Folgen der Anaemie oder an anderen gleichzeitig durch die eigentliche Krankheitsnoxe gesetzten Organveränderungen zugrunde.

Ein solcher Verlauf entspricht aber unter keinen Umständen einer primären Knochenmarkschwäche, wie sie Ehrlich angenommen hatte, er ist vielmehr ohne die Annahme einer mit dem Aufgebote aller Kräfte erfolgenden regenera-

torischen Tätigkeit des Markgewebes überhaupt nicht zu erklären. Allerdings überwiegt schließlich die Macht der blutzerstörenden Schädlichkeit auch über die Regenerationskraft des funktionell mächtig «hypertrophierten» Knochenmarkes, das ja durch das Gift nicht nur direkt oder indirekt (durch Vermittlung des Blutzerfalles) gereizt, sondern in seinen Erythroblasten auch geschädigt wird. In den Spätstadien der Krankheit haben wir es dann allerdings trotz ursprünglich sehr lebhaft tätigen Markes doch mit einer relativen Insuffizienz der Markfunktion zu tun, die bis zur Erschöpfung führen kann. Es muß hervorgehoben werden, daß nur bei diesen Krankheitsformen mit einem von vorneherein vollkommen leistungs- und reaktionsfähigen Knochenmarke in den verschiedenen Krankheitsphasen restlos das von Ehrlich geforderte Blutbild zur Beobachtung kommt, während es unvollständig bleibt bei jenen auch im klinischen Verlaufe bereits mehr oder weniger abweichenden Krankheitstypen, bei denen offenkundig eine nur mangelhafte oder schließlich gar keine Markreaktion zur Entwicklung gelangt und wo auch der anatomische Befund eine nur geringgradige Ausbreitung der funktionierenden Markmasse oder das Fehlen jeder Ausbreitung oder endlich gar eine Atrophie des Markes in seinen normalen Stätten ergibt.

Aus allen diesen Feststellungen in der menschlichen Pathologie, welche in weitgehender Übereinstimmung stehen mit den Ergebnissen der experimentellen Erforschung der Blutgiftanaemien, die wir in der letzten Vorlesung besprochen haben, müssen wir uns die Anschauung ableiten, daß die typische Perniziosa und die ihr nahestehenden Krankheitsformen ihre Entstehung verdanken einer primär hauptsächlich blutzerstörend wirkenden Schädlichkeit, welche aber andererseits wahrscheinlich durch Vermittlung eben dieser Blutzerstörung auch einen formativen Reiz auf das Markgewebe ausübt und doch zugleich vermöge ihrer Eigenart auch die im Marke proliferierenden Erythroblasten in einem gewissen Grade schädigt. Der klinische Verlauf der Krankheit im ganzen und in seinen Einzelheiten ist nun abhängig davon, in welcher Stärke und in welcher Dauer einerseits die Schädlichkeit einwirkt, ob die Einwirkung eine kontinuierliche oder eine schubweise erfolgende ist, und andererseits davon, in welchem Grade das Markgewebe der erkrankten

Person leistungs- und reaktionsfähig ist. Bei den typischen Fällen der Perniziosa, welche durch einen chronisch-remittierenden Verlauf gekennzeichnet sind, handelt es sich offenkundig um ein mit wechselnder Stärke wirksames Gift und um ein in hohem Grade reaktionsfähiges und tatsächlich reagierendes Knochenmark. Hier kommt als Ergebnis des mit ungleichem Erfolge und in wechselnder Stärke hin und herwogenden Kampfes zwischen schädigender Giftwirkung und regenerierender Knochenmarktätigkeit ein ausgesprochen remittierender Verlauf zustande, der schließlich, wenn die Schädlichkeit nicht entfernbar ist, mit einer Erschöpfung des Markgewebes tödlich endigt.

Abweichungen von diesem gewöhnlichen Typus können zustandekommen einerseits durch eine ungewöhnliche Stärke und durch kontinuierliche Wirkung der blutzerstörenden Schädlichkeit: Dann wird das Markgewebe, auch wenn es normal reaktionsfähig wäre, nicht imstande sein, die gesteigerte Blutzerstörung auch nur vorübergehend kompensatorisch auszugleichen, die Anaemie wird wirklich progressiv sein und in einem Zuge mehr oder minder rasch tödlich endigen. Das wären dann subakute haemolytische Anaemien mit unaufhaltsam fortschreitendem Verlaufe trotz normal reaktionsfähigen Markgewebes. — Ist die Blutzerstörung eine gar zu stürmische, so wird sie auch in kürzester Zeit zum Tode führen können, ohne daß überhaupt die Reaktion des Markgewebes erst als kompensatorischer Faktor in Betracht käme: akute haemolytische Anaemien.

Auf der anderen Seite kann eine Abweichung vom gewöhnlichen Verlaufstypus hervorgebracht werden durch Mangelhaftigkeit oder überhaupt durch vollkommenes Ausbleiben der kompensatorischen Markreaktion. In diesen Fällen wird entweder der remittierende Charakter des Verlaufes nur angedeutet sein oder gänzlich fehlen und der Verlauf wird dann ein unaufhaltsam fortschreitender, tödlicher sein, mehr oder minder rasch, je nach der Stärke der Giftwirkung. Auch auf diese Weise werden also subakute progressive Formen zustande kommen, von dem früher beschriebenen Typus dieser Art klinisch an sich nur schwer unterscheidbar, relativ leicht aber durch eine genaue Analyse des Blutbildes und durch Beobachtung anderweitiger klinischer Erscheinungen, welche einen Schluß

auf Hypoplasie der Markreaktion zulassen oder nahelegen, etwa im Sinne Neussers also durch Beachtung aller der mehr oder minder hervortretenden Anzeichen einer hypoplastischen oder lymphatischen Konstitution, insbesondere in Verbindung mit Anzeichen einer Hypoplasie des Gefäßsystemes.

Diese Anschauungen sind im wesentlichen nicht etwa neuesten Datums, sondern sie werden von verschiedenen Forschern in größerer oder geringerer Vollständigkeit bereits seit langem vertreten. So hat das Hauptsächlichste dessen, was ich eben auseinandersetzte, bereits Ossian Schauman[1]) im Jahre 1900 ausgesprochen; in Deutschland vertreten nahezu alle Autoren seit etwa eben dieser Zeit den gleichen Standpunkt; in England ist er besonders durch Hunter und in Frankreich durch Vaquez und Laubry[2]) und Aubertin[3]) mit voller Schärfe zum Ausdruck gebracht worden. — Wir können also das Kapitel über die Entstehungsweise unserer Krankheit als vorläufig abgeschlossen betrachten.

7) Neue Forschungen über die Art der haemolysierenden Schädlichkeit (Lipoidforschung).

Dieser eben durchgesprochenen Frage schließt sich aber unmittelbar eine weitere an, und diese handelt von der eigentlichen Ätiologie unserer Krankheit, oder sagen wir lieber zunächst von der Natur des einwirkenden Krankheitsgiftes.

Die Forschungen, welche sich mit diesser Frage beschäftigen, gehen von verschiedenen Gesichtspunkten aus: einmal von der klinischen Beobachtung der Umstände, unter welchen das klinische und haematologische Bild einer perniziösen Anaemie zur Entwicklung gelangt, und andererseits von dem Bestreben, in wohlcharakterisierten Einzelfällen des Giftes direkt habhaft zu werden. — Ich möchte die Bestrebungen der letzteren Art zuerst in den Kreis unserer Besprechungen ziehen, weil ich deren Ergebnisse wieder für die kritische Behandlung der Beobachtungen ersterer Art brauchen werde.

Seitdem durch die Helsingforser Schule Runebergs die sogenannte Bothriozephalusanaemie als eine

---

[1]) Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, N. F., Nr. 287.
[2]) Bulletin de la Soc. méd. des hôp., Paris, 1906.
[3]) Thèse, Paris, 1905.

in ihrem Verlaufe, in ihren anatomischen Befunden und schließlich auch in ihrem Blutbilde wohlcharakterisierte Anaemieform vom ausgesprochenen Typus der Perniziosa sichergestellt wurde, bilden die Forschungen über diese Erkrankungsform den Ausgangspunkt für die Bestrebungen zur Klärung der Perniziosa-Ätiologie überhaupt. Ich muß also auch hier beginnen.

Schon oben habe ich auseinandergesetzt, daß nur ein überaus kleiner Teil der mit Bothriozephalus infizierten und behafteten Menschen tatsächlich an einer Bothriozephalus-anaemie erkrankt. Schauman[1]) nimmt nach Runebergs[2]), Klimenkos[3]) und seinen eigenen Beobachtungen an, daß in Finnland 15—20% der Bevölkerung einen Bothriozephalus beherbergen, daß aber doch nur ein Bruchteil eines Prozentes dieser infizierten Menschen von einer schweren Anaemie befallen wird. Er kommt daher zu der Anschauung, daß der Bandwurm als solcher nicht imstande sei, die Anaemie zu erzeugen, sondern daß ein unbekanntes Zwischenglied die letzte Ursache der Anaemie ausmache. Er dachte ursprünglich daran, daß eine spezifische Infektion im Darmtrakte hinzutreten müsse, durch deren Einwirkung der Wurm erst toxische Eigenschaften gewinne. In ähnlicher Weise leiteten Schapiro und Dehio (s. o.) die Giftwirkung von dem kranken oder absterbenden oder bereits abgestorbenen Wurme her, während Askanazy[4]) annahm, daß erst eine lange Dauer der Wurminfektion hinreiche, um eine Anaemie zu erzeugen. Diese letztere Annahme lehnt Schauman unbedingt ab, weil er auch hochbejahrte Individuen sah, welche seit ihrer Jugend den Bandwurm beherbergten, ohne krank zu werden. Später aber ließ Schauman auf Grund der experimentellen Untersuchungen, welche er im Vereine mit Tallquist[5]) angestellt hatte und die ergaben, daß durch Einverleibung von Bothriozephalen sowohl gesunder als anaemisch-kranker Menschen in gleicher Weise bei den Versuchstieren eine Blutgiftanaemie erzeugt werden konnte, auch seine ursprüngliche Anschauung wieder fallen und kommt zu der Meinung, daß

[1]) Zur Kenntnis der sogenannten Bothriozephalusanaemie, Berlin, 1894, u. l. c.
[2]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 41, 1887.
[3]) Zit. nach Schauman: Dissert. St. Petersburg, 1895.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 27, 1895.
[5]) Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 20.

wahrscheinlich eine besondere Disposition des Menschen dazu gehöre, um das vom Bothriozephalus gelieferte Gift im Sinne einer Anaemisierung wirksam zu machen. Diese Veranlagung könne einerseits erworben sein durch verschiedene schwächende Schädlichkeiten (z. B. Infektionskrankheiten oder Alkoholismus), andererseits aber wahrscheinlich auch angeboren. Für diese letztere Annahme spricht der Umstand, daß manche Menschen wiederholt an der Anaemie erkranken, und dann auch die wiederholte Beobachtung eines familiären Vorkommens, indem 2 oder selbst 3 und mehr Mitglieder einer Familie an der Wurmanaemie erkranken; mitunter kommt in diesen Familien auch Erkrankung an kryptogenetischer Perniziosa oder an Chlorose vor.

Das Moment der Veranlagung, das man bei der Bothriozephalusanaemie ebensowenig wie bei der kryptogenetischen Perniziosa umgehen kann, ist bis heute ungeklärt geblieben. Dagegen hat die Erforschung der vom Bothriozephalus gelieferten Giftstoffe weitere Fortschritte gemacht und unmittelbar befruchtend auf die Erforschung der Ursachen auch der kryptogenetischen Perniziosa gewirkt. Das Hauptverdienst in ersterer Hinsicht fällt Tallquist*) zu, der teils allein, teils mit Faust**) haemolytisch wirkende Substanzen von Lipoidcharakter durch Mazeration der Bothriozephalusglieder mit physiologischer Kochsalzlösung darzustellen vermochte und diese Stoffe näher erforschte.

Zunächst ergab sich, daß nicht die bloße Extraktion, sondern ausschließlich die Mazeration die Gewinnung der Giftstoffe ermöglichte, und dann zeigte sich, daß alle untersuchten Mazerate von Bothriozephalus den Giftstoff enthalten, gleichgültig, ob sie von Patienten mit oder ohne Anaemie herstammen. Andere Taenien erwiesen sich als frei von haemolytischen Giften. — Der lipoide Giftkörper erwies sich als hitze- und fermentbeständig und löste keine Antikörperbildung aus. Mit seiner Hilfe gelang es Tallquist sowohl durch Verfütterung als durch Injektion bei Kaninchen eine deutliche, aber nicht hochgradige Anaemie herbeizuführen, mit remittierendem Verlaufe, hohem Färbeindex, Poikilozy-

*) Zwei nordische Publikationen, 1906 und 1907, Ref. Fol. haemat., Bd. 4, Suppl. 2, und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, Heft 5—6.

**) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm., Bd. 57, H. 5—6 u. Münchener med. Wochenschr., 1909, Nr. 1.

lose und Polychromasie, aber ohne Megaloblasten, vielfach dagegen auch mit Leukopenie und relativer Lymphozytose, mit Organverfettungen und Hyperplasie des Knochenmarkes. Es ist also anzunehmen, daß die Bothriozephalusanaemie beim Menschen durch die Resorption dieses Giftes zustande kommt, welches aber nur durch Mazeration von Bandwurmgliedern im Darmtrakte frei wird. — Die genauere Analyse der ätherlöslichen Bestandteile des Wurmleibes, welche eben diese Giftsubstanz ausmachen, ergab, daß sie aus Lezithin, Cholesterin und Ölsäure-Cholesterinester bestehen. Von diesen Substanzen kommt nur der letzgenannten eine haemolytische Fähigkeit zu, was sich experimentell sowohl bei stomachaler als bei subkutaner Verabreichung an Hund und Kaninchen feststellen läßt. Im Darme wird die Verbindung gespalten und ölsaures Natrium gebildet, welches dann resorbiert wird und ebenso wie bei subkutaner Injektion eine haemolytische Wirkung im lebenden Organismus entfaltet. Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt nehmen ab, langsam bei interner Verabreichung, rasch und stürmisch bei subkutaner Injektion; aber das haematologische Bild einer Perniziosa wird dabei nicht erzeugt.

Parallel diesen Untersuchungen über die giftigen Substanzen des breiten Bandwurmes laufen nun auch Forschungen zum Teile derselben Autoren über die haemolytischen Substanzen, welche aus frischen tierischen und menschlichen Organen, speziell aus dem Magen-Darmtrakte gewonnen werden können. Zuerst hatten Korschun und Morgenroth*) gefunden, daß in der Schleimhaut des oberen Abschnittes des Magen-Darmtraktes, außerdem in Pankreas, Milz und Nebennieren bei Säugetieren haemolytische Substanzen enthalten sind, welche sich in manchen Eigenschaften wesentlich von den komplexen Haemolysinen im Sinne Ehrlichs unterscheiden. Sie sind in Wasser wenig löslich, wohl aber in Alkohol und Äther, sind kochbeständig und wirken nicht als Antigene, erzeugen also keine Antikörper. Normales Blutserum hebt schon in ganz geringer Menge ihre Wirkung auf. Ähnliche lipoide Körper von haemolytischer Wirksamkeit wurden bald darnach in Karzinomextrakten nachgewiesen durch Micheli und Donati**).

*) Berliner klin. Wochenschr., 1902, Nr. 37.
**) Riforma med., 1902, Nr. 38.

sowohl als durch Kullmann[1]), und später konnte Tallquist diesen Befund bestätigen und die größte Übereinstimmung der so gewonnenen Stoffe mit den haemolytisch wirksamen Körpern seines Bothriozephalus-Mazerats feststellen. Analoge Körper wurden auch im Magensafte Karzinomkranker von Grafe und Röhmer[2]) nachgewiesen und zur Diagnose des Magenkarzinoms herangezogen. Noch früher war bereits durch Ascoli[3]) und durch Kreibich[4]) im Blutserum Karzinomkranker eine erhöhte haemolytische Wirksamkeit gefunden worden. Neue Untersuchungen aus dem Jahre 1907 bestätigen nun insbesondere die Angaben von Korschun und Morgenroth. Friedemann[5]) fand im Fistelsafte des Pankreas einen an sich nicht wirksamen Körper, welcher durch Lezithin in ganz gleicher Weise wie das von Kyes[6]) unter Ehrlichs Leitung studierte Schlangengift oder wie das Gift der Skorpione und der Bienen zu einem haemolytisch wirksamen «Toxolezithid» aktiviert wird. Außerdem fand er im Alkoholextrakte des Pankreas einen sich ambozeptorartig verhaltenden Körper, welcher durch Blutserum oder dessen Alkohol- und Ätherextrakte, nicht aber durch Lezithin haemolytisch wirksam wird. Zu gleicher Zeit gewann Wohlgemuth[7]) ein haemolytisch wirksames Lezithid aus dem menschlichen Pankreassafte und Neuberg und Reicher[8]) konnten im Magen- und im Pankreasfistelsafte von Hunden eine stark haemolytische Wirksamkeit feststellen, welche sie mit der Lipolyse in Zusammenhang bringen. — Diese Erfahrungen über Gewebsextrakt- und Sekrethaemolysine mußten umsomehr eine Bedeutung für die ätiologische Erforschung der perniziösen Anaemie gewinnen, als sowohl Korschun und Morgenroth wie Friedemann gefunden hatten, daß es sich bei den lipoiden haemolytisch wirksamen Körpern ihrer Extrakte um Autohaemolysine handle.

Tallquist hat sogleich Gebrauch von diesen Erfahrungen gemacht und hat die Befunde von Korschun

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1904, u. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53, 1904.
[2]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 93, H. 1—2.
[3]) Münchner med. Wochenschr., 1901.
[4]) Wiener klin. Wochenschr., 1902, Nr. 27.
[5]) Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 15.
[6]) Mehrere Arbeiten: Berliner klin. Wochenschr., 1902, 1903, 1904.
[7]) Biochemische Zeitschr., Bd. 4, 1907.
[8]) Ebd. Bd. 4, 1907 u. Münchn. med. Wochenschr., 1907, Nr. 35.

und Morgenroth durchaus bestätigen können. Er fand eine auffällige Verwandtschaft dieser Körper mit den von ihm aus dem breiten Bandwurm dargestellten Lipoiden und so kommt er auf dem natürlichsten Wege zu folgenden Schlüssen bezüglich der menschlichen kryptogenetischen Perniziosa: Wenn schon normalerweise in der Schleimhaut des Magen-Darmtraktes lipoide, nach Art der Seifenhaemolysine wirksame Körper enthalten sind, so liegt es nahe anzunehmen, daß bei der Perniziosa, welche in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch krankhafte Veränderungen in der Schleimhaut des Magens und des obersten Dünndarmes ausgezeichnet ist, in diesen Gebieten haemolytisch wirksame Lipoide in vermehrter Menge gebildet und resorbiert werden und daß diese haemolytischen Gifte die eigentliche Ursache der Anaemie darstellen. Im Vereine mit Faust kam der Autor später tatsächlich zu der Überzeugung, daß es sich auch bei den haemolytisch wirksamen Lipoiden der Magenschleimhaut um Ölsäureverbindungen handle, ebenso wie bei den analogen Körpern des Bothriozephalus-Mazerates. Gleichsinnige Untersuchungen wurden dann von Berger und Tsuchiya*) angestellt mit den Extrakten der Magen-Darmwandung von zwei Fällen perniziöser Anaemie. Es handelte sich um Fälle mit Achylie und Darmstörungen, bei welchen sich sowohl im Magen als im Dünndarm eine intensive kleinzellige Infiltration und unscharfe Abgrenzung der Follikel, aber keine stärkere Drüsenatrophie nachweisen ließ. Bei der Extraktion wurden nicht mehr lipoide Substanzen gewonnen als von normalen Organen, aber die haemolytische Kraft des Extraktes aus den Organen von perniziöser Anaemie erwies sich als 5—10 mal stärker als jene der Extrakte aus normalen Organen und etwa zweimal stärker als jene des Bothriozephalus-Lipoids. Durch Serumzusatz wurde die haemolytische Wirkung im Reagenzglase vollkommen gehemmt. Außerdem wurden auch Tierversuche angestellt vermittelst innerlicher Darreichung und subkutaner wie intravenöser Injektion der lipoiden Substanzen sowohl normaler als perniziös-anaemischer Magen-Darmschleimhaut. Es wurde namentlich bei Kaninchen durch die letzteren Extrakte eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Anaemie mit Anisozy-

*) Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 96 u. Münchner med. Wochenschr., 1908, Nr. 50.

tose, Polychromasie und Anwesenheit von Normoblasten erzielt; der Färbeindex wurde dabei nicht niedriger als er vor Beginn der Versuche war, aber er war schon damals abnorm niedrig gewesen. Da die entzündliche Veränderung (Lymphzelleninfiltration) der Darmschleimhaut in verschiedenen Bezirken sehr verschieden stark ausgeprägt war, machten die Autoren auch vergleichende Untersuchungen mit den Extrakten derartig verschiedengradig erkrankter Schleimhautpartien und fanden immer die Extrakte der stärker veränderten Darmpartien am stärksten wirksam. Ebenso konnten sie durch analogisierende Tierversuche feststellen, daß die künstlich zur Entzündung gebrachte Magen-Darmschleimhaut bei Hunden entschieden stärker haemolytisch wirksame Extrakte liefere als die normale. Die Schleimhaut des Magen-Darmtraktes der beiden für die Untersuchungen von Berger und Tsuchiya verwendeten Fälle von Perniziosa wurde dann auch noch von Schläpfer*) histologisch und speziell auf das Vorhandensein von Lipoiden untersucht. Tatsächlich fand der Autor lipoid degenerierte Zellen verstreut in der Dünndarmschleimhaut, teils in den Zotten, teils in den Krypten, nahe den Panethschen Zellen, in Form von granulierten, bei seiner Behandlungsart zitronengelb gefärbten Plättchen. Bei Kontrollversuchen an anderen Fällen, darunter bei einer schweren Blutungsanaemie, wurden diese Gebilde, die ihrem chemischen Charakter nach Lipoidsubstanzen darstellen, nicht gefunden. — Aschoff**) aber berichtet bereits wieder darüber, daß derartige Gebilde in seinem Institute wiederholt unter verschiedenen Verhältnissen gefunden wurden, und warnt davor, ihnen irgend eine wesentliche Bedeutung zuzusprechen.

Der Besprechung dieser Untersuchungen muß ich noch einen kurzen Bericht über die Versuche mit Kobragift anschließen, welche Substanz Morgenroth und Reicher zur experimentellen Erzeugung von Anaemien bei Kaninchen mit Erfolg verwendeten. Auf die weitgehende Analogie des Kobragiftes bzw. seines Lezithids mit den haemolytisch wirkenden Extrakten der Magen-Darmschleimhaut und dem Mazerate aus dem breiten Bandwurm wurde ja schon oben hingewiesen. Und eben deshalb gewinnen auch

---

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 100, Heft 5—6.
**) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 101.

die jetzt zu besprechenden Versuche eine Bedeutung für die Pathologie und Therapie der Perniziosa. Es gelang bei zwei Kaninchen, durch intravenöse Injektionen von Kobragifthaemolysin eine deutliche, aber mäßiggradige Anaemie zu erzeugen. Das ist an und für sich ziemlich belanglos. Von Bedeutung aber ist es, daß die Autoren durch gleichzeitige innerliche Verabreichung von Cholesterin in öliger Lösung das Auftreten der Anaemie vollkommen zu verhindern vermochten, während Kontrolltiere, welche unbehandelt blieben oder Öl allein bekamen, ausgesprochen anaemisch wurden. Später[1]) gelang es auch, eine derartige vollkommen ausgebildete Kobragiftanaemie durch Cholesterinbehandlung beinahe wieder ganz rückgängig zu machen; dabei verschwand unter der Cholesterinbehandlung regelmäßig das vorher reichlich vorhanden gewesene Urobilin aus dem Harne, was darauf hinweist, daß wirklich die Haemolyse gehemmt wurde. Diese Beobachtung beruht auf der schon früher von Kyes und Sachs festgestellten Tatsache, daß es in vitro gelingt, die Kobragifthaemolyse durch Lezithin zu hemmen. Ransom[2]) sowie Iscovesco und Fourgand[3]) hatten dann die Schutzkraft dieses Stoffes gegenüber der Saponin- und Seifenhaemolyse festgestellt und Přibram hatte dargetan, daß Cholesterin in öliger Lösung vom Magen-Darmtrakte aus resorbiert wird und im Blute als solches in vermehrter Menge kreist.

Diese Versuche forderten zur Übertragung auf die menschliche perniziöse Anaemie heraus, da man ja doch nach den oben angeführten Versuchen berechtigt schien, bei dieser Erkrankung die resorbierten haemolytischen Lipoide der Magen-Darmschleimhaut als anaemieerzeugendes Agens zu betrachten. Tatsächlich machte Reicher[4]) entsprechende therapeutische Versuche bei perniziöser Anaemie. In einem schweren Falle trat hiebei eine bedeutende, aber vorübergehende Remission ein, welcher jedoch nach nicht langer Zeit ein tödlich endendes Rezidiv folgte; auch in einem zweiten Falle trat Besserung ein, während Arsen versagte, in einem dritten Falle war das Umgekehrte der Fall. Auch

[1]) Charité-Annalen. 1909.
[2]) Zit. nach Reicher.
[3]) Zit. nach Reicher.
[4]) Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 40—41.

G. Klemperer*) machte derartige Versuche, gab sie aber bald wegen schlechter Verträglichkeit der öligen Cholesterinlösung wieder auf und ersetzte dieses Präparat durch eine sehr cholesterinreiche Nahrung: Milch, Sahne und Butter; er glaubt mit dieser Behandlung, allerdings unter gleichzeitiger Arsendarreichung, gute Erfolge erzielt zu haben.

*

Ich habe mit Absicht bisher, meine Herren, nur positive Ergebnisse angeführt, aber nicht von den Zweifeln gesprochen, welche von anderer Seite gegen diese Arbeiten oder gegen die Bedeutung ihrer an sich nicht bezweifelten Ergebnisse in neuester Zeit erhoben worden sind. Wenn man die besprochenen Funde und die aus ihnen gezogenen Schlüsse so schön aneinandergereiht vor sich hat, möchte man glauben, das ganze Problem der Perniziosa sei seiner Lösung nahe, man habe wenigstens die causa peccans mit aller nur möglichen Sicherheit unter den Händen. Das ist ja auch schließlich möglich — aber wahrscheinlich oder gar erwiesen ist es noch lange nicht.

---

*) Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 52.

35. Vorlesung.

(II. Pathogenese und Ätiologie der perniziösen Anaemie — Fortsetzung.)

Kritik der neueren ätiologischen Forschungen.

Wenden wir uns also nunmehr einer kritischen Besprechung der zuletzt wiedergegebenen Untersuchungen und der aus ihnen abgeleiteten Schlußfolgerungen zu.

Da ist zunächst darauf hinzuweisen, daß haemolytische Substanzen in der Schleimhaut des Magen-Darmtraktes und im Magen-Darminhalte durchaus nicht etwa ein Charakteristikum der perniziösen Anaemie darstellen, wie ja schon aus den ersten Beobachtungen über ihr Vorkommen ersichtlich ist. v. Stejskal*) hat bei Untersuchung von 3 Fällen perniziöser Anaemie auch gar keine Vermehrung der Lipoide im Magen-Darmextrakt gegenüber anderen Fällen beobachten können; immerhin könnte aber gegenüber seinen Befunden noch der Einwand A. Schmidts**) gemacht werden, daß sie vielleicht nicht an lebensfrischem Materiale gewonnen wurden. Jedoch auch G. Klemperer***) berichtet auf der anderen Seite, daß Hans Hirschfeld unter genauer Einhaltung der Vorschriften von Berger und Tsuchiya in den Dünndarmextrakt-Emulsionen von perniziöser Anaemie keinesfalls eine höhere haemolytische Kraft der lipoiden Substanzen gefunden habe als in den Extrakten anderen Ursprungs. Es erscheint also durchaus nicht sichergestellt, daß in der Magen- und Dünn-

*) s. o.
**) Verhandlungen des 27. Deutsch. Kongresses f. innere Mediz., Wiesbaden 1910, S. 142.
***) Ebendort.

darmschleimhaut Lipoide von wesentlich stärkerer haemolytischer Kraft enthalten sind als in den entsprechenden Schleimhautgebieten anderer Kranker oder gesunder Menschen.

Im Anschlusse an diese Feststellung (und zu ihrer Erhärtung) muß ich noch einmal auf die schon kurz erwähnten Beobachtungen von Grafe und Röhmer zurückkommen. Sie fanden nämlich im Mageninhalte bei Magenkarzinom stark haemolytisch wirkende Substanzen — aber nicht nur bei diesem, sondern auch bei weitausgedehnten einfachen Magengeschwüren, und sie führen das Vorhandensein dieser Körper ganz allgemein auf den Zerfall der erkrankten Schleimhaut zurück. In einer späteren Arbeit*) beschäftigen sich die gleichen Forscher mit dem Vorhandensein lipoider, haemolytisch wirkender Substanzen in den Stühlen. Sie konnten solche Körper auch bei Magen-Darmgesunden nachweisen, wenn die Stühle fettreich waren; ebenso waren bei Leber- und Gallenwegeerkrankungen immer die Extrakte fettreicher Stühle haemolytisch wirksam, und auch bei Darmtuberkulose, mit deren Stuhlextrakten fast immer eine haemolytische Wirkung erzielt werden konnte, führen die Autoren dieses Ergebnis teilweise auf mangelhafte Fettverdauung zurück. Auch bei Typhus wurden zumeist auf der Krankheitshöhe positive, in der Rekonvaleszenz negative Befunde erhoben; bei Magengeschwür und Magenkrebs wirkten die Stühle von annähernd der Hälfte der Fälle haemolytisch. Durch chemische Analyse ihrer Extrakte kamen die Autoren zu der Meinung, daß der haemolytisch wirkende Bestandteil eine der Ölsäure sehr nahestehende Substanz sein müsse. Wenn ich noch anführe, daß weder E. Bloch**) noch Berger und Tsuchiya eine gesteigerte haemolytische Kraft der Stuhlextrakte bei der Perniziosa feststellen konnten, so glaube ich, aus den vorliegenden Untersuchungen dieser Art sei wohl der Schluß zu ziehen, daß es vollkommen unzulässig ist, dem Vorkommen haemolytischer Substanzen im Magen- oder Darminhalte eine Bedeutung für das Entstehen einer haemolytischen Anaemie zuzuerkennen. Solche Körper finden sich erstens im normalen Pankreassekrete und gelangen mit ihm in den Darm,

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 96.
**) Ebendort, Bd. 77.

zweitens werden sie offenbar unter dem Einflusse der allerverschiedensten Verhältnisse sowohl bei normalen als verschiedenartig magen-darmkranken Menschen beim Abbau der Nahrungsfette gebildet — und doch haben alle diese Menschen keine haemolytische und schon gar keine perniziöse Anaemie; und gerade bei der letzteren hat man eine Vermehrung der fraglichen Stoffe weder im Magen-Darminhalte noch auch in der Magen-Darmschleimhaut mit unbestrittener Sicherheit nachweisen können.

Wenn wir also diesen Befunden gegenüber schon den entgegenkommendsten Standpunkt einnehmen wollen, so müssen wir sagen, daß nicht das Vorhandensein haemolytisch wirksamer lipoider Körper in der Schleimhaut, in den Anhangorganen und im Inhalte des Magen-Damtraktes, sondern nur entweder deren krankhafte Resorption oder deren mangelhafte Unschädlichmachung nach der Resorption Schuld an einer haemolysierenden Wirkung im Kreislaufe sein könnten.

Wie steht es aber dann mit der Bedeutung der im breiten Bandwurme von Tallquist und Faust nachgewiesenen lipoiden, haemolytisch wirksamen Substanz? Hören wir da die Meinung des Berufensten, des zweifellos besten Kenners der Bothriozephalusanaemie, Ossian Schaumans*). Er erklärt mit trockenen Worten: Der Wurm ist selbstverständlich nur ein auslösendes Moment. Wahrscheinlich machen sich dabei irgendwelche toxische Einflüsse geltend, es ist aber noch fraglich, ob diese ein Sekretionsprodukt des Wurmes darstellen oder einen Teil seiner Leibessubstanz, die erst beim Zerfall, bei der teilweisen oder vollständigen Auflösung des Wurmes frei wird. Eine solche Auflösung scheint ja tatsächlich häufig vorzukommen. Sie müßte aber schon lange vor Beginn der Anaemie vorhanden sein, wenn sie als auslösendes Moment für diese in Betracht gezogen werden soll — aber davon weiß man nichts; die ganze Frage von der pathogenetischen Bedeutung der Wurmauflösung schwebt noch in der Luft, und das umsomehr, als diese Auflösung ohne Zweifel auch bei nicht anaemischen Wurmträgern beobachtet wird. — Auf Grund dieser Erwägungen und auch mit Rücksicht auf seine mehrfachen Beobachtungen von familiärem Vorkommen der

*) Verhandlungen des 27. Kongresses für innere Medizin und Deutsche med. Wochenschr., 1910. Nr. 26.

Bothriozephalusanaemie hält Schauman an seiner schon ursprünglich ausgesprochenen Meinung unentwegt fest, daß bei der Entstehung der Bothriozephalusanaemie einem konstitutionellen Momente eine ausschlaggebende Bedeutung zuzuweisen sei. Besonders wichtig scheinen ihm in dieser Hinsicht 7 Beobachtungen, nach welchen Patienten an Bothriozephalusanaemie erkrankten und von dieser Affektion durch eine Wurmkur geheilt wurden, nach einiger Zeit aber einen erneuten Anfall der Anaemie bekamen, und zwar ohne Bothriozephalus; es wurde also offenbar die Bothriozephalusanaemie in eine kryptogenetische Perniziosa umgewandelt. Er meint sonach, daß diese Kranken von vorneherein mit einer ausgesprochenen Anlage zur perniziösen Anaemie ausgestattet waren und daß nur aus diesem Grunde die Anwesenheit des Wurmes ebenso wie unter anderen Verhältnissen andere Umstände zum Ausbruche der Anaemie den Anstoß gegeben haben; er ist deshalb geneigt, «die Bothriozephalusanaemie und noch mehr die kryptogenetische perniziöse Anaemie als einen kleinen Zweig an dem großen Baume der Degeneration zu betrachten.»

Gestatten Sie mir hier noch eine kleine Abschweifung. Ich habe schon oben erwähnt, daß nicht nur im Magen-Darmtrakte bei Krebskranken haemolytisch wirksame Lipoide gefunden wurden, sondern daß sich gleiche Stoffe auch in Karzinomextrakten nachweisen ließen, und daß auch dem Blutserum Karzinomkranker eine gesteigerte haemolytische Kraft zugesprochen wurde. Es ist nun selbstverständlich, daß man bei der in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Anaemie-Pathogenese herrschenden Begeisterung für die ätiologische Bedeutung von haemolytisch wirksamen Lipoiden ganz allgemein die Karzinomanaemie als eine Wirkung dieser Stoffe anzusprechen geneigt war. Das gleiche Schicksal ist der Ankylostomumanaemie nicht erspart geblieben. Während man noch vor 10 Jahren glaubte, daß durch die Feststellungen Leichtensterns über die Bedeutung der Blutverluste durch die Saugtätigkeit der Ankylostomen diesem Blutverluste die größte Bedeutung in der Pathogenese der Anaemie bei der Erkrankung gesichert sei, ist jetzt eine volle Reaktion im Zuge. Schon längst mußte man die Eosinophilie der Ankylostomumkranken auf eine von den Würmern ausgehende Giftwirkung zurückführen, und nun

wurde auch eine haemolytische Wirkung des Wurmes gefunden. Calmette und Breton konnten Extrakte aus ihm darstellen, welche die Erythrozyten des Menschen aufzulösen vermochten, ebenso fand Alessandrini*) ein in vitro haemolytisch wirkendes Gift, welches er als ein Sekret der Zervikaldrüsen des Wurmes anspricht und für die Anaemie hauptsächlich verantwortlich macht, während den Blutverlusten nur eine nebensächliche Bedeutung zukomme. Endlich hat Preti**) im Wurme eine Substanz nachgewiesen, welche haemolytisch auf die Erythrozyten von Mensch, Hund, Kaninchen, Rind und Meerschweinchen wirkt, welche in Kochsalzlösung nicht, dagegen in Äther und Alkohol leicht löslich ist, sich als koktostabil erweist und durch Lezithinzusatz in ihrer Wirkung verstärkt wird — also ein Gift, welches zweifellos in die Gruppe der früher besprochenen, aus dem Magen-Darmtrakte u. s. w. gewonnenen Seifenhaemolysine gehört. Ergo heißt es: Die Ankylostomumanaemie ist ebenso wie die Karzinomanaemie der Hauptsache nach eine haemolytische und nicht eine Blutungsanaemie, und Reicher läßt sich zu dem Ausspruche begeistern: «Durch diese Befunde . . . . ist die haemorrhagische Theorie, welche die perniziöse Anaemie bei Krebs- und Wurmkrankheiten auf wiederholte Blutungen allein zurückführen wollte, erledigt und muß der haemolytischen Platz machen».

Sind wir wirklich so weit?

Ganz im Gegenteil, meine Herren! Ich muß da ganz offen und schonungslos sprechen und kann nur sagen: Einzig eine vollkommen einseitige serologische Gedankenführung bei Mangel einer genügenden persönlichen morphologisch- und klinisch-haematologischen Erfahrung kann zu solchen Anschauungen führen. Es gibt auf dem ganzen Gebiete der Anaemien nichts, was vermöge klarer morphologisch-histologischer Charakteristik den Stempel einer vollkommen verschiedenartigen Pathogenese in so ausgesprochener Weise an sich trüge, als das Blutbild einer Perniziosa einerseits und das einer gewöhnlichen Karzinom- oder Ankylostomumanaemie noch so schweren Grades auf der anderen Seite. Die ersteren sind gewiß in 95% der Fälle, die letzteren meines Wissens überhaupt ausnahmslos typische und klas-

*) Ref. Fol. haemat., Bd. 2, Nr. 5, 1905.
**) Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 9.

sische Chloranaemien während ihres ganzen Verlaufes — und eine Chloranaemie kann nach all' den hundert- und tausendfältigen Erfahrungen, welche von allen Seiten in den letzten zwanzig Jahren gesammelt wurden, seitdem wir überhaupt mit vollem Bewußtsein morphologische Blutbefunde zu kennzeichnen vermögen, niemals ihrer Pathogenese nach eine primär-haemolytische Anaemie sein. — Aus dem Umstande aber, daß ganz ausnahmsweise einmal eine Karzinomanaemie auch von dem gewöhnlichen Typus abweichen und ein Blutbild zeigen kann, welches jenem einer haemolytischen Anaemie in wesentlichen Zügen gleicht, vielleicht auch tatsächlich durch primäre Haemolyse zustande gekommen ist, darf doch nicht der Schluß gezogen werden, daß alle Karzinomanaemien haemolytischer Natur sind, sondern nur jener, daß ausnahmsweise auch einmal bei einem Karzinom dieses Moment für die Anaemieentstehung in Betracht kommen dürfte.

Eingehender komme ich noch später auf diese Dinge zurück. Hier habe ich nur die Absicht, darauf hinzuweisen, daß es kritiklos ist, wenn man haemolytisch wirksame Extrakte aus Gewebsformationen, Se- und Exkreten und aus Parasitenleibern, welche ihrer Konstitution nach offenkundig der Gruppe der lipoiden Seifenhaemolysine zugehören, heutzutage auch verantwortlich macht für Anaemien, deren morphologische Blutbilder und sonstige anatomisch-histologischen Charaktere — es fehlt z. B. stets die für haemolytischeAnaemien so außerordentlich charakteristische Haemosiderose — auf eine ganz andersartige Pathogenese hinweisen. In den Augen eines vorurteilslos denkenden Beurteilers könnte die Tatsache, daß man derartige haemolytisch wirksame Extrakte auch bei Krankheitsprozessen gewinnen konnte, bei welchen die begleitende Anaemie nach den unbezweifelbaren Erfahrungen langer Jahre auf eine ganz andere Weise entstehen muß als bei der Perniziosa und bei der einzigen perniziosaartigen Wurmanaemie, welche durch den Bothriocephalus latus hervorgerufen wird, viel eher zu einem wichtigen Argumente werden gegen die ausschlaggebende Bedeutung der vielgenannten Extrakthaemolysine für die Pathogenese der wirklich perniziosaartigen Anaemien, als zu einem Argumente, um gesicherte tatsächliche Erfahrungen mit einemmale zu Gunsten einer modern und

geistreich erscheinenden Hypothese über den Haufen zu werfen.

Ich habe aber auf der anderen Seite nicht im entferntesten die Absicht, wirklich so weit zu gehen und die ganze Forschung über die Extrakthaemolysine für wertlos zu erklären. Im Gegenteil: Ich will nur ihrer einseitigen Überschätzung und der dieser unfehlbar folgenden Diskreditierung entgegenarbeiten. Die Tatsache, daß einerseits im Extrakte von Ankylostomen und, wie ich nebenbei erwähnen will, auch in jenem von noch anderen Wurmparasiten, wie z. B. von Sklerostomum (Weinberg*) und wahrscheinlich überhaupt von allen derartigen Schmarotzern Lipoide gefunden werden, die ebensogut wie das Mazerat des Bothriozephalus haemolytische Eigenschaften besitzen, und daß andererseits doch die Anaemie bei Ankylostomiasis einen vollkommen anderen Charakter aufweist als die Bothriozephalusanaemie und daß sie offenkundig in einer ganz anderen Weise entsteht — diese Tatsache läßt sich ohne Schwierigkeit begreifen und erklären, wenn man bedenkt, daß die verschiedenen Wurmlipoide eben nach den Feststellungen Weinbergs zweifellos untereinander verschieden sind. Es wird sich also auch ihre Giftwirkung auf den menschlichen Organismus, wenn überhaupt eine solche zur Geltung kommt, in ganz verschiedener Weise äußern können. Wir haben ja auch längst Befunde, welche in diesem Sinne sprechen. Die Anwesenheit der Ankylostomen und jene der meisten tierischen Parasiten bringt, auch wenn keine Anaemie entsteht, eine ausgesprochene Eosinophilie sowohl lokal als im Blute hervor und die etwa entstehenden Anaemien haben keine haemolytischen Charaktere: bei der Bothriozephalusinfektion spielt die Eosinophilie meines Wissens nur eine untergeordnete Rolle — die bei ihr mitunter entstehende Anaemie aber ist eine haemolytische.

Damit genug über diese Fragen, die ja noch eine eingehende Besprechung erfahren werden. — Kehren wir jetzt wieder zur Prüfung der Lipoidbefunde und der über ihre Bedeutung bei den wirklich haemolytischen Anaemien herrschenden Anschauungen zurück. Tatsache ist, daß haemolytisch wirksame lipoide Körper im Magen-Darmtrakte bei einer

*) Siehe: Fol. haemat., Bd. 4, Suppl. 2, 1907.

Unzahl von Menschen vorkommen, daß aber nur bei einer verschwindenden Minderzahl dieser Menschen in Wirklichkeit eine haemolytische Anaemie zustande kommt. Daran kann zweierlei schuld sein: Entweder haben die betreffenden Magen-Darmlipoide überhaupt keine Beziehungen zur Entstehung der Anaemie, oder aber sie kommen nur dann zur Geltung, wenn der sie beherbergende Organismus nicht imstande ist, sich vor ihrer Wirksamkeit zu schützen. Die erstere Anschauung kann man meines Erachtens nicht als wahrscheinlich annehmen, denn es sprechen dagegen die verschiedentlichen Tierversuche, bei welchen es gelang, mit Hilfe dieser Stoffe experimentell Anaemien zu erzeugen. Allerdings sind hiebei zwei Momente zu beachten. Entweder mußte man, um eine Anaemie zu erzielen, zum Injektionswege greifen, welcher der natürlichen Wirkungsweise solcher Körper im menschlichen Organismus nicht entspricht, oder aber man mußte s e h r große Mengen solcher Lipoide verfüttern. Im ersteren Falle konnte man wohl akute schwere Anaemien erzeugen, im letzteren Falle aber waren sie stets, auch bei längerer Dauer, nur von sehr geringer Stärke und hielten gar keinen Vergleich aus mit der Schwere jener Krankheitsbilder, welche in der menschlichen Pathologie der supponierten Giftwirkung dieser Stoffe ihre Entstehung verdanken sollen. Weiters gelang es niemals auch nur annähernd, jenes scharf gekennzeichnete Blutbild zu erzeugen, welchem abnorm hoher Färbeindex und ausgesprochene Megalozytose mit Normo- und Megaloblasten und eine Leukopenie unter spezieller Abnahme der Granulozyten den Stempel aufdrücken. Aber alle diese Unterschiede lassen sich durch die Ungleichheit der Wirkungsbedingungen immerhin noch erklären und es liegt also kein zwingender Grund vor, den fraglichen Lipoiden die Fähigkeit zur Erzeugung einer haemolytischen Anaemie auch im lebenden Organismus abzusprechen.

Nehmen wir also vorläufig diese Fähigkeit als gegeben an. Dann müssen aber offenkundig ganz besondere Bedingungen erfüllt sein, um eine haemolytische Wirksamkeit dieser Lipoide im Organismus zu ermöglichen. Diese Bedingungen können, wie schon oben angedeutet wurde, zweierlei sein: Entweder werden die Lipoide unter normalen Verhältnissen gar nicht oder aber nur in einem unschädlich

gemachten Zustande resorbiert und in den Kreislauf gebracht und sie gelangen nur eben bei jenen Menschen, welche infolgedessen an einer haemolytischen Anaemie erkranken, unverändert in die Blutbahn; oder aber sie gelangen auch bei gesundbleibenden Menschen wirkungsfähig in das Blut, werden aber in diesem und von diesem selbst unschädlich gemacht und vermögen nur dann wirksam zu werden, wenn das Blut selbst diese Fähigkeit krankhafterweise verloren hat.

Bezüglich beider Möglichkeiten liegen nur unvollkommene Beobachtungen vor. Solange man glaubte, daß sich bei der Perniziosa die Schleimhaut des Magens und Dünndarmes in Atrophie befinde und ihres Deckepithels beraubt sei, konnte man viel leichter die Anschauung vertreten, daß wegen eben dieser pathologischen Befunde die Resorption der sonst von ihr ausgeschlossenen lipoiden Stoffe erfolge, als jetzt. Denn heute hat man durch vielfache, bis in die neueste Zeit reichende histologische Untersuchungen die Überzeugung gewonnen, daß im Magen und Dünndarm bei der Perniziosa zwar eine kleinzellige entzündliche Infiltration der Schleimhaut, daß aber keine belangreiche Atrophie und insbesondere kein Epithelverlust bestehe. Die Resorptionsbedingungen werden also bei der Perniziosa kaum wesentlich andere sein als in der Norm, was ja — allerdings im gegenteiligen Sinne — auch aus der Tatsache hervorgeht, daß die Resorption von Nährstoffen verschiedenster Art gar keine oder nur geringe Änderungen erfahren hat. Jedenfalls ist die Resorption seitens der Schleimhäute n i c h t b e s s e r, sondern höchstens gleich oder gar minderwertig gegenüber der Norm. Wenn also die fraglichen Lipoide überhaupt resorptionsfähig sind, so werden sie wohl vom normalen Darme ebensogut resorbiert werden wie bei der Perniziosa, und es liegt auch kein Grund vor anzunehmen, daß sie in der Darmwandung in beiden Fällen eine etwa verschiedenartige Umsetzung erfahren würden.

T a l l q u i s t und F a u s t haben bekanntlich die Überzeugung gewonnen, daß das haemolytisch wirksame Prinzip des Extraktes aus dem breiten Bandwurm ein Ölsäure-Cholesterinester sei und daß auch die haemolytischen Lipoide der Magen-Darmschleimhaut bei der kryptogenetischen Perniziosa Ölsäureverbindungen sein dürften. Bei seinen Tierversuchen hat dann F a u s t gefunden, daß nicht der

Cholesterinester der Ölsäure als solcher vom Darme aus resorbiert wird, sondern daß er in das noch stärker haemolytisch wirksame ölsaure Natrium übergeführt und daß erst dieses aufgesogen wird und zu haemolytischer Wirksamkeit gelangen kann. — Aber auch in dieses schöne Gebäude hat sich bereits der Wurm des Zweifels eingenistet. Mohr sowohl als A. Schmidt und Citron*) weisen auf die Schwierigkeit hin, bei lipoiden Substanzen mit Sicherheit festzustellen, welcher Körper eigentlich der wirksame ist, «denn die Substanzen verändern sich einem unter der Hand.» Ölsäure wird aus ihnen bei jeder Gelegenheit abgespalten, und aus den Versuchen von Tallquist und Faust sei nur das eine zu schließen, daß sich aus den vorliegenden Lipoiden Ölsäure abspalten läßt. Ob aber gerade sie das wirksame Prinzip ist, bleibt durchaus ungewiß, weil man eben gar nicht weiß, ob sie in den betreffenden Substanzen überhaupt präformiert vorhanden war. Citron ist schon wieder auf ganz andere Gedanken gekommen. Er fand, daß das Cholin, welches als intermediäres Stoffwechselprodukt z. B. in der Lumbalflüssigkeit Epileptischer in großer Menge vorhanden ist, in hohem Grade haemolytisch zu wirken vermag. Vielleicht könnten also unter bestimmten Verhältnissen das Cholin oder ähnliche intermediäre Stoffwechselprodukte in so reicher Menge im Blute kreisen, daß sie imstande sind, eine haemolytisch-anaemisierende Wirksamkeit zu entfalten.

Von dieser Idee Citrons gilt übrigens, wie er schon selbst sagt, das gleiche, was man auch als ein sehr wesentliches Argument gegen die ätiologische Bedeutung der lipoiden Haemolysine für die Pathogenese der Perniziosa oder aber der Bothriozephalusanaemie geltend machen kann: Das normale Blutserum ist schon in sehr geringen Mengen imstande, die haemolytische Wirksamkeit der in Rede stehenden Lipoide vollkommen aufzuheben. Man muß also, um ihre Wirksamkeit erklären zu können, entweder annehmen, daß das Serum der Erkrankenden soweit schwer pathologisch verändert ist, daß es die normale Schutzkraft gegenüber den Lipoiden nicht besitzt, oder aber annehmen, daß die lipoiden Körper in so enormen Mengen im Kreislaufe vorhanden sind,

*) s. Verhandlg. d. 27. Kongresses f. innere Mediz., Wiesbaden, 1910.

daß sie die hemmende Wirkung des an sich vielleicht unveränderten Blutplasmas zu überwinden vermögen. Ob aber das Blutplasma perniziös Anaemischer in Wirklichkeit eine abnorm geringe Schutzkraft gegenüber lipoiden Haemolysinen besitzt, wissen wir nicht; wenigstens liegen meines Wissens keine diesbezüglichen Beobachtungen vor. Und ebensowenig ist etwas darüber bekannt, ob ganz enorme Mengen von haemolytisch wirkenden Ölsäureverbindungen bei der Perniziosa im Blute kreisen. Das aber ist bekannt, daß ein Ölsäure-Cholesterinester als normaler Bestandteil im menschlichen Blutplasma vorkommt.

Sie sehen, meine Herren, wie sich die Schwierigkeiten und die Widersprüche häufen, wo es nach der Meinung begeisterter Forscher schon freie Bahn für eine neue Hypothese gegeben zu haben scheint. Wenn wir nüchtern alles würdigen, was an Tatsächlichem vorliegt, so müssen wir leider auch heute bekennen, daß wir nichts wissen. Die Forschungen über die lipoiden Organ- und Wurmextrakte aus den letzten Jahren sind gewiß außerordentlich interessant und weisen uns vielleicht den Weg, um schließlich einen Einblick in die Werkstatt der Krankheitsentstehung bei der Perniziosa zu bekommen — aber den Einblick selbst haben sie uns noch nicht zu eröffnen vermocht.

Daß sie es nicht vermochten, mag vielleicht hauptsächlich daran liegen, daß wir so gar nicht wissen, worin die nebelhafte und doch nicht zu umgehende individuelle Veranlagung zur Erkrankung bestehen mag. Einen Fingerzeig hätten die therapeutischen Versuche von Morgenroth und Reicher zu geben vermocht, wenn sie eindeutiger und positiver ausgefallen wären. Aber das sind sie leider nur bezüglich der Kobragiftanaemie, nicht aber bezüglich der menschlichen Perniziosa. Die Beobachtungen Reichers beweisen so gut wir gar nichts für die Wirksamkeit der Cholesterintherapie bei der Perniziosa und G. Klemperer hat diese stets mit Arsendarreichung verbunden, deren günstige Wirkung, wenn überhaupt eine Wirkung zu erwarten ist, jedermann kennt. Trotzdem dürfte die diesen therapeutischen Versuchen zugrunde liegende Idee nicht unfruchtbar sein, da sie uns darauf hinweist, dem Verhalten der Lipoide im Blute bei den haemolytischen Anaemien besondere Aufmerksamkeit zu schenken, was bisher nicht geschehen ist.

Und gerade in dieser Hinsicht bringen zwei Arbeiten von Wiener Autoren, welche eben in diesen Tagen*) erschienen sind, weitere Anregung.

Neumann und Herrmann**) haben eine Methode ausgearbeitet, welche es ermöglicht, den Gehalt des Blutes an Cholesterinestern in einfacher Weise klinisch zu verfolgen. Diese Autoren fanden ganz auffällige Schwankungen im Gehalte des Blutes an diesen Körpern während verschiedener Phasen der funktionellen Tätigkeit der weiblichen Geschlechtsorgane, insonderheit der Ovarien; sie konnten feststellen, daß der Ausfall der Funktion des Follikelapparates der weiblichen Keimdrüse (nicht ihres Zwischengewebes) konstant zu einer Lipoidaemie, und zwar im besonderen zu einer «Cholesterinesteraemie» führt. Eine solche besteht auch während der Schwangerschaft, während welcher das Blutserum auch noch andere auffällige Eigenschaften aufweist, z. B. jene, die Kobragifthaemolyse in gleicher Weise wie etwa Lezithinzusatz zu aktivieren. — Auch in dieser Hinsicht machen sich wieder Beziehungen zwischen Keimdrüsen und anderen Drüsen mit innerer Sekretion geltend. Man kennt den außerordentlich hohen Gehalt der Nebennierenrinde an doppeltbrechenden lipoiden Substanzen durch Untersuchungen von Biedl und S. Fränkel, welche Autoren auch feststellten, daß es sich hiebei um ein Gemisch von verschiedenen Cholesterinestern handle. H. Albrecht und Weltmann***) konnten nun den Nachweis liefern, daß diese Nebennierenrindenlipoide außerordentlich rasch an Menge zu wechseln vermögen, daß sie bei Infektionen und Intoxikationen in kürzester Zeit fast völlig verschwinden, bei anderen Erkrankungen, wie Nierenentzündungen oder Arteriosklerose, in ungewöhnlich großer Menge aufgestapelt werden. Nach dem Ergebnisse vergleichender Versuche mit entsprechendem Leichenblute kamen die Autoren zu dem Schlusse, daß eine konstante Korrelation zwischen dem Gehalte des Blutes und der Nebennierenrinde an dem fraglichen Lipoid bestehe, derart, daß sie annehmen müssen, die Cholesterinester des Blutes stammen aus der Nebennierenrinde und eine Vermehrung dieser Körper im Blute sei der

*) Dieser Teil des Manuskriptes stammt vom 6. April 1911.
**) Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 12.
***) Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 14.

Ausdruck einer Hyperfunktion, ihre Verminderung der Ausdruck einer Funktionsschwächung oder Lähmung der Nebennierenrinde.

Die Bedeutsamkeit dieser Befunde für die uns interessierenden Fragen liegt auf der Hand und sie wird Ihnen noch klarer werden, wenn ich folgende Tatsachen anführe:

Bei der Eklampsie fanden Freund und Mohr in der Plazenta eine beträchtliche Menge von Lipoidsubstanz, die alkohollöslich ist und haemolytisch wirkt, während in der normalen Plazenta zwar Lipoide, aber ohne haemolytische Wirksamkeit gefunden wurden. Und gerade bei der Eklampsie fanden Neumann und Herrmann eine frühzeitige und ungewöhnlich hochgradige Vermehrung des Cholesterinestergehaltes im Blute, der während der eklamptischen Anfälle rasch wieder abnahm. Es liegt nahe, auch das Auftreten schwerer haemolytischer Anaemie während der Schwangerschaft in Beziehung zu bringen zu den auf diese Weise festgestellten Wandlungen, welche der Gehalt der Plazenta an harmlosen und an haemolytisch wirksamen Lipoiden, und welche der Lipoidgehalt des Blutes während der Schwangerschaft krankhafterweise erleiden.

Noch ein anderer Befund ist in gleicher Richtung außerordentlich belangreich. Joannovics und Pick haben, wie ich schon früher erwähnte, gefunden, daß bei experimenteller Toluylendiaminvergiftung in der Leber ein haemolytisch wirksames Lipoid auftritt, und sie schreiben die Giftwirkung auf das Blut nicht direkt dem Toluylendiamin, sondern erst dem durch seine Einwirkung in der Leber gebildeten haemolytisch wirksamen Lipoid zu. Über eine gerade in dieser Hinsicht interessante Beobachtung berichtet nun Mohr bezüglich der kryptogenetischen Perniziosa. Während aus der normalen Leber weder mit Alkohol noch mit Äther ein haemolytisch wirksames Lipoid darstellbar ist, konnte er bei einem Falle perniziöser Anaemie aus der Leber große Mengen eines alkohollöslichen, haemolytisch wirksamen Lipoids gewinnen.

Meine Herren! Diese anscheinend zusammenhanglos nebeneinandergestellten Ergebnisse neuerer Forschungen auf dem Gebiete der Lipoidchemie im gesunden und kranken Organismus dürften doch wenigstens bei aller Unklarheit ihres Zusammenhanges das eine als sicher hinstellen lassen,

daß die Lipoide im inneren Haushalte des Organismus eine ganz enorm wichtige und vielseitige Rolle spielen und daß Störungen in diesem inneren Lipoidstoffhaushalte leicht von verderblichen Folgen für die Gesundheit des Körpers begleitet sein können. Vielleicht liegt in solchen Störungen die individuelle Disposition zur Erkrankung an haemolytischen Anaemien und vielleicht ermöglichen es gerade solche Störungen Giftstoffen, welche etwa von einem Parasiten herstammen oder auf sonst irgend eine Weise im Darmtrakte entstehen und resorbiert werden, ihre verderbliche Wirksamkeit im Kreislaufe zu entfalten. Wertlos sind also gewiß die Lipoidforschungen der letzten Jahre für die Erkenntnis der Pathogenese der uns beschäftigenden Krankheitsbilder nicht gewesen, nur sind wir nicht schon am Ziele der Erkenntnis, sondern erst im Stadium des noch unklaren Suchens nach den wahren Zusammenhängen!

Wenn wir jetzt alles, was die modernen Untersuchungen zur Erkenntnis der Pathogenese unserer Krankheit beigetragen haben, zusammenfassen wollen, so können wir also nur sagen: Klarheit ist noch nicht geschaffen worden, aber es besteht die berechtigte Erwartung, daß wir auf dem richtigen Wege sind, die verwickelten Vorgänge aufzuklären, und zwar durch Vermittlung der Lipoidforschung, zu welcher der Anstoß durch Tallquists Untersuchungen über das haemolytisch wirksame Lipoid des breiten Bandwurmes gegeben wurde. Sicher handelt es sich bei der Perniziosa und den ihr verwandten Anaemien um eine primäre Haemolyse als Hauptursache, wenn auch die gleichzeitige Mitschädigung der Markfunktion durch das Erythrozytengift immer in Rechnung zu ziehen ist. Ebenso ist für den Verlauf der Erkrankung und für die Morphologie des Blutbildes die Reaktionsfähigkeit des Markgewebes in ähnlicher Weise wie auf der anderen Seite der Grad und die Art der primären Gifteinwirkung von ausschlaggebender Bedeutung. Die primäre Schädlichkeit dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach der Gruppe der haemolytisch wirksamen Lipoide angehören; ihre Herkunft ist ebensowenig sichergestellt wie ihr chemischer Charakter. Aber jedenfalls ist ihre Herkunft keine einheitliche und auch ihre chemische Beschaffenheit nicht. Nur in einzelnen Fällen kann man über die Herkunft der Schädlichkeit mit aller Reserve eine positive Meinung aussprechen:

bei der Bothriozephalusanaemie dürfte sie vom breiten Bandwurm, bei den haemolytischen Schwangerschaftsanaemien von der Plazenta geliefert werden. Ob sie bei der kryptogenetischen Perniziosa im Magen-Darmtrakte, in seiner Schleimhaut oder sonst irgendwo entsteht, ja ob sie exogen oder endogen ist, bleibt unsicher, obwohl ich persönlich der Meinung bin, daß es sich um eine endogene Schädlichkeit handelt.

In jedem Falle gehört zur Entstehung einer haemolytischen Anaemie nicht nur das Vorhandensein eines haemolytisch wirksamen Giftes (wahrscheinlich Lipoides), sondern auch eine Störung im inneren Lipoidstoffwechsel des Organismus, welcher die sonst gegenüber solchen Körpern außerordentlich kräftige Hemmungswirkung des Blutplasmas aufhebt oder doch wesentlich herabsetzt. An diesem inneren Lipoidstoffwechsel ist gewiß das System der Drüsen mit innerer Sekretion hervorragend und maßgebend beteiligt, anscheinend allen Organen voran die Nebennierenrinde. Ob nicht gewisse Störungen in diesem Systeme allein imstande sind, haemolytische Anaemien zu erzeugen, oder ob erst ein Zusammenwirken solcher Störungen mit einer anderswoher stammenden Schädlichkeit in allen oder in gewissen Fällen erforderlich ist — das muß erst durch zukünftige Forschungen aufgeklärt werden.

Beziehungen von Schwangerschaft, Syphilis, Bothriozephalusinfektion, Karzinom und anderen Krankheiten zur perniziösen Anaemie.

(Die Frage der symptomatischen Perniziosa.)

Nachdem wir uns nun, meine Herren, wohl zur Genüge über den derzeitigen Stand der Frage von der Pathogenese der haemolytischen Anaemien unterrichtet haben, kehren wir vom Gebiete der Serologie wieder in das Gebiet der Klinik und der haematologischen Morphologie zurück und wenden uns der nicht minder wichtigen und nicht minder schwierigen und umstrittenen Frage nach der Abgrenzung und Kennzeichnung der hiehergehörigen Krankheitsbilder zu.

Die Sache ist dadurch so schwierig geworden, daß trotz der klaren Umschreibung des klinischen Bildes durch Biermer und trotz der in allen wesentlichen Punkten erschöpfenden Kennzeichnung des Blutbildes durch P. Ehrlich gerade im letzten Dezennium alles nur mögliche, was Anaemie heißen kann und schlecht ausgeht, als «perniziöse Anaemie» bezeichnet worden ist und weiter bezeichnet wird, als wenn der ganze Krankheitsbegriff in dem Beiworte «perniziös» gelegen wäre. Es ist ja kein Zweifel, daß es sehr zahlreiche anaemische Krankheitszustände gibt, welche als solche schlecht endigen, und daß solche Zustände unter äußerst verschiedenen Verhältnissen, teils kryptogenetisch, teils als offenkundig symptomatische Begleiterscheinung einer wohlgekennzeichneten und bekannten Grundkrankheit oder als krankhafter Folgezustand eines sonst an sich physiologischen Vorganges beobachtet werden. Daß man sich von derartigen äußerlichen Charakteren des Krankheitsbildes leiten ließ, insolange man nichts über die Blutmorphologie wußte, insolange es nicht bekannt war, daß der wirklichen Perniziosa ein ganz eigenartiges Blutbild zukomme, und insolange man keine rechte Vorstellung hatte über die verschiedene Pathogenese anaemischer Zustände überhaupt und speziell über die Entstehungsart derjenigen klinischen Bilder, welche dem Biermer-Ehrlichschen Typus entsprechen — das alles ist nur begreiflich und natürlich. Daß aber gerade die Verwirrung erst schlimm wurde, als Ehrlich bereits seine Kennzeichnung des Blutbildes gegeben hatte und als man über die Pathogenese wenigstens in den großen Hauptzügen ziemlich im klaren war — das ist, verzeihen Sie das harte Wort, wahrhaftig keine Ehre für die Medizin am Eingange des 20. Jahrhunderts!

Bedauerlicherweise sind es nicht nur etwa Kliniker und Ärzte, welchen die eigentliche Haematologie ferne liegt, die an der Unklarheit der Namengebung und Abgrenzung in unserem Gebiete schuldig sind, sondern es haben auch Haematologen einen ganz hervorragenden Anteil daran, und gerade solche, die in der Lage sind, ihre Anschauungen und Lehren in weiten Kreisen zu verbreiten, ich nenne nur Grawitz und Pappenheim. Dieser letztere wird mich allerdings dafür wieder einmal mit Behagen ins alte Eisen werfen wollen, denn er hält sich ja nach seinem Gebahren für

die oberste Instanz in haematologischen Dingen und steht so ungefähr auf dem Standpunkte: Die Haematologie bin ich! Aber auch auf diese Gefahr hin gestatten Sie mir, unumwunden meine rückständigen Anschauungen vorzutragen, und ich hoffe, daß Sie dabei nicht schlecht fahren werden.

Prinzip der Gruppierung der haemolytischen Anaemien.

Ich habe schon in der Einleitung erwähnt, daß bereits Eichhorst in der 1878 erschienenen Monographie eine Einteilung der Fälle von perniziöser Anaemie in protopathische und deuteropathische Formen vornahm, da man zu der Überzeugung gekommen war, daß eine ätiologische Einheit nicht vorliegen könne. Dieser Standpunkt ist natürlich uneingeschränkt geteilt worden, solange das Blutbild und eine genetische Definition des Krankheitsprozesses nicht bekannt waren. Er ist aber auch in späterer Zeit und bis heute noch aufrecht geblieben, nur sind die Beiworte mit der fortschreitenden Erkenntnis über das Wesen der anaemischen Veränderungen in «kryptogenetisch» und «symptomatisch» umgewandelt worden, oder sie sind wenigstens in diesem Sinne umzugestalten, weil es eine an sich primäre oder protopathische Anaemie überhaupt nicht gibt. Das hat zwar eigentlich auch Eichhorst nicht gemeint, aber es ist immerhin besser, ein der bestehenden Auffassung möglichst vollkommen entsprechendes Kennwort zu wählen.

Auch ich schließe mich dieser Einteilung im wesentlichen an, nur muß ich Sie bitten, mir eine noch weitergehende Differenzierung und Präzisierung in der Namengebung zu gestatten, deren Begründung sich aus der folgenden Auseinandersetzung von selbst ergeben wird. Ich erkenne mit voller Überzeugung an, daß es kryptogenetische und symptomatische Formen der primär-haemolytischen, oder sagen wir kürzer der haemolytischen Anaemien gibt, ich möchte aber den speziellen Namen perniziöse Anaemie ausschließlich für jene Formen haemolytischer Anaemie aufgespart wissen, welche in ihrem Verlaufe und in ihrem Blutbilde ein durchaus charakteristisches Gepräge tragen, welche sich sonach auch im klinischen Sinne als ein eigenes Krankheitsbild darstellen. Ich gebrauche also das Wort «perniziöse Anaemie» im folgenden nicht mehr als Bezeichnung nur für einen bestimmten haematologischen Befund, sondern ausschließlich für jenes ätiologisch noch unklare, aber klinisch annähernd einheitliche Krankheitsbild, welches jenes bestimmte

Blutbild in der reinsten Form und als wesentlichstes Kennzeichen aufweist, gleichgültig, ob in der Krankheitsätiologie ein bekannter Faktor mit eine Rolle spielt oder nicht.

Eine wirklich rein symptomatische echte perniziöse Anaemie in diesem Sinne gibt es, wie wir gleich sehen werden, aller Wahrscheinlichkeit nach überhaupt nicht; es gibt nur solche mit einem bekannten ätiologischen Teilfaktor, und das Vorhandensein oder Fehlen eines solchen Faktors werden wir dann am besten durch ein entsprechendes Beiwort zur Bezeichnung «perniziöse Anaemie» ausdrücken.

Ich gehe nicht aus Eigensinn so vor, sondern in der festen Überzeugung, daß ich durch diese Trennung und durch diese Einschränkung des jetzt ungebührlich mißbrauchten Namens «perniziöse Anaemie» auf ein ganz klar umgrenztes Gebiet der Sache selbst und der Klärung unserer Anschauungen einen guten Dienst erweise. Und ich möchte sogar noch etwas weiter gehen. Unter den kryptogenetischen haemolytischen Anaemien haben nicht alle auch nur annähernd den Verlauf und das typische Blutbild der Perniziosa, manche dieser Formen aber schließen sich ihr in beiderlei Hinsicht sehr enge an. Wir können diese Typen noch durch die Bezeichnung: perniziosaartige haemolytische Anaemien enger zusammenfassen und den nahe verwandten durchaus typischen Formen dadurch noch inniger anschließen als die übrigen, in Verlauf und Blutmorphologie mehr abweichenden, pathogenetisch aber im wesentlichen der haemolytischen Gruppe beizuzählenden Arten.

Endlich gibt es also noch haemolytische Anaemien, welche wir wohl zweiffellos als rein symptomatische bezeichnen müssen. Sie haben blutmorphologisch mit der echten Perniziosa einige wesentliche Charaktere gemein, so gut wie niemals aber das ganze Blutbild. Kommen sie ihm nahe, so können wir das durch das Beiwort «perniziosa-ähnlich» zum Ausdrucke bringen. Auch diese Formen werden im folgenden näher abgegrenzt und differenziert werden. Vollkommen ausgeschlossen sind aber selbstverständlich von der Einreihung in unsere Gruppe alle jene Formen von Anaemie, welche ihrer Pathogenese nach nicht im wesentlichen primär-haemolytisch sind, mögen sie in Verlauf und Prognose sich auch noch so «perniziös» gestalten. Wir haben heute

kein Recht mehr, mit dem Sinne dieses Wortes Zweideutigkeiten oder Jongleurkünste zu treiben!

Perniziöse Anaemien mit bekanntem ätiologischem Teilfaktor:

Ich glaube, daß wir nach dieser Klarstellung meiner Grundsätze am besten tun, uns zunächst der Reihe nach darüber zu unterrichten, bei welchen physiologischen oder pathologischen Vorkommnissen das Entstehen haemolytischer Anaemien vom klinischen und haematologischen Charakter der echten Perniziosa beobachtet wurde.

1) im Verlaufe der Schwangerschaft,

Da ist in erster Linie die Schwangerschaft zu nennen, deren Bedeutung für die Entstehung derartiger Krankheitsbilder schon von Biermer selbst hervorgehoben wurde. Insolange das Blutbild der Perniziosa nicht klar umschrieben war, wurde allerdings alles mögliche als ‹puerperale Chlorose› oder unter anderen Namen in dieses Gebiet verwiesen. Nach einer ganzen Anzahl neuerer Beobachtungen mit ausreichender Kennzeichnung des Blutbildes kann es aber wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, daß tatsächlich während der Schwangerschaft und durch sie in ihrer Entstehung beeinflußt bzw. ausschließlich durch sie ausgelöst hie und da haemolytische Anaemien beobachtet werden, welche wenigstens zum Teile auch den klinischen und haematologischen Charakter einer Perniziosa an sich tragen. Unter Bezugnahme auf die oben mitgeteilten Beobachtungen an Plazenten bei Eklampsie liegt es nahe anzunehmen, daß auch in diesen Fällen der Übergang eines in der Plazenta gebildeten haemolytisch wirksamen Giftes in den mütterlichen Kreislauf unter bestimmten Voraussetzungen, die wir nicht näher kennen, die Ursache der eintretenden haemolytischen Anaemie wird. Bemerkenswert erscheint es mir, daß die meisten Beobachtungen über sichere haemolytische Schwangerschaftsanaemien aus dem klassischen Lande der Perniziosa, aus der Schweiz und speziell aus Zürich stammen. Es scheint wirklich kein leerer Wahn zu sein, daß dort die Veranlagung zur Perniziosa und zu haemolytischen Anaemien überhaupt eine ganz besondere Häufigkeit und Ausbreitung besitzt, der wir an anderen Orten nicht begegnen. Naegeli *) verfügt selbst über 6 Beobachtungen dieser Art, und außerdem ist in zwei Züricher Dissertationen eine noch größere Anzahl von hiehergehörigen Fällen

*) Siehe sein Lehrbuch.

zusammengetragen. Ich habe selbst mehr als 50 Fälle von Perniziosa beobachtet, aber nur einen Fall gesehen, wo eine sichere, schwere haemolytische Anaemie mit einer stürmischen Attacke, die aber durchaus nicht perniziosa-ähnlich aussah, sondern dem Bilde einer akuten Blutgiftanaemie oder etwa einer Knochenmarkskarzinose viel eher glich, während der letzten Zeit der Schwangerschaft einsetzte, sich dann besserte und namentlich nach der Entbindung eine sehr weitgehende Remission aufwies, so daß man die Hoffnung auf vollkommene Heilung hätte hegen können, umsomehr, als ja bei dieser Art haemolytischer Anaemien von verläßlichen Seiten wiederholt über Dauerheilung berichtet wurde. Aber in meinem Falle war dies Betrug: Nach gar nicht langer Zeit kam es zu einem schweren, tödlich endigenden Rezidiv ohne Schwangerschaft. Der Fall verhielt sich also ähnlich wie die bereits angeführten Schauman'schen Beobachtungen von Bothriozephalusanaemie, die nach Abtreibung des Wurmes den Verlauf einer kryptogenetischen Perniziosa nahmen. Naegelis Fälle aber boten alle das klassische Blutbild dar und von ihnen heilten drei dauernd, zwei von diesen geheilten Frauen haben sogar wieder geboren, ohne neuerdings zu erkranken — geradeso, wie von Schaumans Fällen mit perniziöser Bothriozephalusanaemie einzelne nach Heilung der Anaemie sich wieder mit Bothriozephalus infizierten, ohne aber jetzt eine perniziöse Anaemie zu bekommen. Wir dürfen es also als gesicherte Tatsache betrachten, daß es in seltenen Ausnahmsfällen während der Schwangerschaft und unter deren zweifelloser Einwirkung zur Entstehung perniziöser oder doch perniziosaartiger haemolytischer Anaemien kommen kann, und ebenso, daß ein ganz beträchtlicher Teil dieser Fälle mit der Beendigung der Schwangerschaft zu endgültiger Heilung gelangt; vielleicht kommt es zu diesem günstigen Ausgange sogar etwa bei der Hälfte der Fälle. Aber man darf nicht kurze Zeit nach Abschluß der Schwangerschaft gleich frohlocken, wenn eine weitgehende Besserung eintrat, welche an Heilung zu grenzen scheint: es kann da noch immer zu tödlich endigenden Rückfällen kommen. Ist aber jahrelang ein normales Blutbild bestehen geblieben, so braucht auch eine neuerliche Schwangerschaft nicht mehr gefährlich zu werden. Gerade die Tatsache der Dauerheilung berechtigt uns zu dem Ausspruche, daß hier wirklich die

Schwangerschaft als ätiologisches Moment angesprochen werden muß, denn wie wir später sehen werden, ist eine Heilung der kryptogenetischen Perniziosa bisher überhaupt noch nicht mit unbezweifelbarer Sicherheit beobachtet worden. Ja ich glaube sogar, daß wir uns bei der Beantwortung der Frage, ob eine haemolytische Anaemie von perniziosaartigem Blutcharakter, welche während der Schwangerschaft auftritt, auf diese zurückzuführen oder bei Mangel anderer ätiologisch in Betracht kommender Momente als eine kryptogenetische Perniziosa anzusprechen ist, welche nur zufällig gerade während einer Schwangerschaft zum Ausbruche kam, ausschließlich an den Verlauf werden halten können: Wird die Frau endgültig gesund, wenn die Schwangerschaft spontan oder durch Kunsthilfe zu Ende gekommen ist, dann können wir an der ätiologischen Bedeutung der Schwangerschaft nicht zweifeln. Endigt die Erkrankung aber ohne Remission oder auch nach einer oder gar nach mehreren Remissionen tödlich, so ist ein Beweis für die ätiologische Rolle der Schwangerschaft überhaupt nicht zu erbringen; sie kann trotzdem bestehen, aber wir dürfen einen derartigen Fall nicht wissenschaftlich oder statistisch verwerten. Es könnte immerhin sein, daß in solch' einem Falle die Schwangerschaft überhaupt bedeutungslos ist oder nur als auslösende Gelegenheitsursache in Betracht kommt, welche den Ausbruch des ohnehin unabwendbaren Unheiles gefördert hat.

2) bei Syphilisinfektion.

Genau in der gleichen Lage wie bei der Schwangerschaft sind wir in Bezug auf die ätiologische Bedeutung der S y p h i l i s für die Entstehung einer perniziosaartigen haemolytischen Anaemie. Ohne Zweifel kommt eine Perniziosa gar nicht so selten bei Menschen vor, welche ehedem einmal Syphilis überstanden haben und bei denen schließlich auch bei der Sektion noch unverkennbare Merkmale dieses Leidens gefunden werden können. Aber damit ist noch keinerlei Beweis für die ätiologische Bedeutung der Syphilis hinsichtlich der Anaemie erbracht, denn bei der großen Häufigkeit der Lues ist ein derartiges Zusammentreffen von vorneherein geradezu unvermeidlich. Aber auch bei einem Zusammentreffen der haemolytischen Anaemie mit frischer oder doch aktiver Syphilis ist die Entscheidung einfach unmöglich, solange nicht eine rezidivfreie Dauerheilung durch eine antiluetische Behandlung erzielt worden ist. Die Diagnose, daß

es sich um eine durch Syphilis erzeugte Anaemie gehandelt habe, wird also erst jahrelang nach ihrem Ablaufe gestellt werden können — vorausgesetzt, daß wirklich das Blutbild die unbezweifelbare Berechtigung zur Diagnose der perniziosaartigen Natur der Anaemie außer Frage stellt. Anaemien leichten Grades vom morphologischen Charakter gewöhnlicher symptomatischer Anaemien kommen ja bei der Lues nicht selten vor und es liegt völlig im Bereiche des Möglichen und sogar des Wahrscheinlichen, daß gelegentlich einmal auch beim Erwachsenen eine schwere symptomatische Anaemie auf diese Weise zustande kommen kann, ohne aber doch die Charaktere eines haemolytisch-anaemischen Blutbildes an sich zu tragen. Gehören doch in dieses Gebiet die sehr häufigen schweren Anaemien, welche sich bei hereditärluetischen Kindern in den ersten Lebensmonaten oder Jahren in Verbindung mit beträchtlichem Milztumor einstellen; das Bild einer Perniziosa aber bieten diese Fälle niemals dar, blutmorphologisch fallen sie vielmehr regelmäßig in den Komplex der sogenannten Anaemia infantum pseudoleukaemica (splenica).

In der Literatur ist von dem Vorkommen «perniziöser» Anaemie auf luetischer Basis und bei Syphilis seit mehr als 30 Jahren wiederholt die Rede gewesen und einige sehr ernste Arbeiten von Friedr. Müller*), v. Noorden**) und A. Klein***), die erste mit eigenen Blutbefunden von P. Ehrlich und die letzte aus der Neusser'schen Abteilung, beschäftigen sich eingehend mit dieser Frage, während von einer größeren Reihe anderer Autoren einzelne Fälle mitgeteilt werden. Bei den meisten dieser Beobachtungen ist die Diagnose perniziöse Anaemie kaum zu bezweifeln oder durchaus sichergestellt, aber es fehlt geradezu ausnahmslos der Beweis, daß die Lues als das ausschlaggebende ätiologische Moment angesehen werden muß; denn meistenteils handelte es sich um alte, nur noch Residuen aufweisende Lues, nur in einem einzigen Falle von Laache um eine frische Lues, und niemals wurde eine unter dem Einfluß einer antiluetischen Behandlung zustandegekommene Dauerheilung erzielt. Ich muß also mit Nae-

*) Charité-Annalen, Bd. 14, 1889.
**) Ebendort, Bd. 16, 1891.
***) Wiener klin. Wochenschr., 1891.

geli darin übereinstimmen, daß die Beweiskraft aller dieser Fälle für die ätiologische Bedeutung der Syphilis gering anzuschlagen ist und daß als die erste voll beweiskräftige Beobachtung jener Fall von Naegeli angesprochen werden muß, welchen Ausderau in einer ungewöhnlich schönen Dissertation im Jahre 1906 ausführlich beschrieben hat. Es handelte sich um einen jungen Mann, welcher etwa ein Jahr nach Erwerbung der Lues zu Neujahr 1898 unter schwer anaemischen Erscheinungen erkrankte, dann eine Besserung erzielte, um nach 11monatlicher Erkrankung mit dem typischen Blutbilde einer Perniziosa, mit 834.000 Erythrozyten, 19% Haemoglobin und 2360 Leukozyten auf die Züricher medizinische Klinik zu kommen. Er bekam während der Behandlung frische tertiär-luetische Eruptionen auf der Haut und wurde durch eine kombinierte Arsen- und Kalomelbehandlung in 4 Monaten von der Anaemie gänzlich geheilt. Unter fortdauernder Kontrolle ist er bis zum Jahre 1911 rezidivfrei geblieben und wohl als dauernd geheilt zu betrachten.

Nach diesem Falle können wir also nicht mehr daran zweifeln, daß die Syphilis imstande ist, eine perniziös-haemolytische Anaemie auszulösen, wenn auch dieses Vorkommnis gewiß ein sehr seltenes ist, denn in außerordentlich großen Beobachtungsreihen fehlen diesbezügliche Mitteilungen ganz: Cabot*) z. B. hat unter 110 Beobachtungen keinen einzigen Fall dieser Art gesehen und ich ebensowenig unter einigen 60 Beobachtungen. Es unterliegt hiernach keinem Zweifel, daß die Syphilis nur bei einem hiezu durch «besondere Leibesbeschaffenheit» disponierten Individuum eine derartige Wirkung zeitigen kann, genau so wie die Schwangerschaft und genau so, wie es Schauman für den Bothriozephalus dargetan hat, nur daß die Häufigkeit der Erscheinung bei letzterem eine ungemein viel größere ist. Wir können die Bedeutung der Syphilis nicht einmal so bewerten wie es Friedr. Müller getan hat, welcher die Perniziosa nach Syphilis etwa in gleiche Reihe mit Tabes und progressiver Paralyse gestellt wissen will. Dazu ist das Vorkommnis viel zu selten, denn gewiß der größte Teil der bis heute beschriebenen Fälle waren wol ganz echte kryptogenetische Perniziosae, die sich nur zufällig bei einem früher

*) Amer. Journ. of the med. Sciences. 1900.

syphilitisch infizierten Individuum entwickelten, und nur ganz ausnahmsweise spielt für die Entstehung der Anaemie die Syphilis selbst eine maßgebende Rolle. Nach der Bedeutung, welche allem Anscheine nach die vorausgegangene Luesinfektion für die Entstehung der paroxysmalen Haemoglobinurie besitzt, der ja doch auch eine pathologische Haemolyse zugrunde liegt, muß es uns eigentlich wundern, daß nicht weit öfter, als es beobachtet wird, auch echte haemolytische Anaemien auf diesem Boden entstehen. Es beweist auch dieser Umstand, daß eben für die Entstehung dieser Krankheitsbilder wieder andere und ganz besondere Vorbedingungen gegeben sein müssen, genau so wie für die kryptogenetischen Anaemien. Es ist nur hier die maßgebende Auslösungsursache eine bekannte und mitunter gelingt es, durch Beseitigung dieser Ursache noch die ganze das Leben bedrohende Verkettung von Störungen derart zu lösen, daß die sonst unentrinnbare Gefahr dauernd beseitigt wird. In anderen Fällen aber kommt man offenbar auch hier zu spät und die Krankheit verläuft wie die kryptogenetischen Formen weiter; die Glieder der Kette haben sich dann also unter Beiseiteschiebung des luetischen Gliedes bereits so fest ineinandergefügt, daß die Entfernung dieses einen entfernbaren Gliedes nicht mehr imstande ist, die ganze Kette zu durchbrechen.

3) beim Parasitismus des Bothriocephalus latus u. anderer Würmer.

Mit wenigen Worten kann ich jetzt die perniziöse Anaemie bei Erkrankung an Bothriocephalus latus erledigen. Ihr Vorkommen ist zweifellos festgestellt, es liegen unbestreitbare Dauerheilungen durch Abtreibung des Wurmes vor, und sie ist überhaupt ohne Frage die weitaus häufigste und theoretisch auch die wichtigst gewordene Perniziosa mit bekannter Auslösungsursache. Aber auch sie ist ohne die Disposition zur Erkrankung an Perniziosa nicht denkbar; sie ist also offenkundig eine echte Perniziosa, bei welcher wir nur imstande sind, bei Entfernung eines der maßgebenden pathogenetischen Faktoren in geeigneten Fällen eine Dauerheilung zu erzielen. Ist aber der Fall schon veraltet, so geschieht es häufig genug auch hier, daß die Abtreibung des Wurmes keinen Erfolg mehr bringt: die Kette der Schädlichkeiten ist auch über ihn hinweg geschlossen und, die Krankheit läuft weiter wie eine kryptogenetische. — Jedenfalls stellt das vom Bothriozephalus ausgehende

giftige Agens den weitaus mächtigsten der uns bekannten Faktoren dar, welche teilhaben an der Pathogenese haemolytischer Anaemien, denn bei keinem anderen physiologischen oder pathologischen Zustande kommt es relativ doch so häufig zu dieser Erkrankungsform. Daß dieses Agens trotzdem nicht an sich die Ätiologie der Bothriozephalusanaemie ausmacht, geht wohl am besten aus den oben zitierten Beobachtungen und Äußerungen Schaumans hervor, der gewiß nicht ohne zwingende Gründe die Bedeutung des Wurmes so niedrig eingeschätzt hätte. Leider fehlt mir aus rein geographischen Gründen jede eigene Erfahrung über dieses so hochinteressante Glied unter den Formen unseres Krankheitsbildes. — Hervorzuheben wäre nur noch, daß es nach den Angaben der besten Beobachter bei Bothriozephaluskrankheit öfters auch zu belanglosen leichten symptomatischen Anaemien kommt, welche aber in keinerlei Beziehung zu den perniziösen Bothriozephalusanaemien stehen und auch nicht in eine solche übergehen.

Außerordentlich bemerkenswert sind weiter die Mitteilungen, welche für das gelegentliche Vorkommen einer perniziosaartigen Anaemie auch bei anderen Wurmerkrankungen sprechen. So berichtet Naegeli über zwei eigene Beobachtungen von Perniziosa bei Taenia saginata, von welchen die eine nach Abtreibung des Wurmes eine Dauerheilung aufweist, während der andere Fall ohne Wurmkur zugrunde ging — wieder gleich zwei doch sicher verläßliche Beobachtungen aus der Schweiz. Es liegen aber auch noch vereinzelte andere Mitteilungen über ähnliche Befunde bei Taenia saginata und bei Trichocephalus dispar vor. — Schließlich ist ja das alles möglich: Aber ohne Dauerheilung durch die Abtreibung des Wurmes oder der Würmer ist keine Sicherheit über den wirklichen ätiologischen Zusammenhang zu gewinnen, wenn wir schon die haematologische Diagnose nirgends in Zweifel ziehen wollen.

Und endlich wird viel von perniziöser Ankylostomumanaemie geredet, aber mit vollem Unrecht, wie ich schon oben auseinandergesetzt habe. Auch die schwersten Ankylostomumanaemien haben ebenso wie die leichteren Formen durchwegs die morphologischen Charaktere symptomatischer Chloranaemien, also ohne Zweifel eine ganz andere Pathogenese. Mögen sie auch hie und da tödlich endigen, so sind

sie doch niemals «perniziös» in dem Sinne, welchen dieses Wort in Verbindung mit «Anaemie» nun einmal ausschließlich haben darf. Giftstoffe im weitesten Sinne des Wortes werden ja auch vom Ankylostomum zweifellos geliefert, wie mehr oder weniger von allen schmarotzenden Würmern, wofür schon die fast ausnahmslos ausgesprochene Eosinophilie ein unwiderlegliches Zeugnis gibt; ob aber diese Giftstoffe überhaupt irgendwelche Beziehungen zur Entstehung der Wurmanaemie haben, bleibt völlig zweifelhaft, und wenn ja, so kann es sich nur um eine Schädigung der Markfunktion im Sinne einer Störung der Haemoglobinsynthese und einer Herabsetzung der Zellproliferation handeln, nicht aber um eine primäre Haemolyse. In diesem Sinne spricht nicht nur der morphologische Blutbefund, sondern auch das Fehlen der Organsiderose, des konstantesten Zeichens einer Blutgiftanaemie. — Wir brauchen aber zur restlosen Aufklärung der Ankylostomumanaemie gar keine Gifte; die blutsaugende Tätigkeit der bei bestehender Anaemie regelmäßig in riesiger Anzahl vorhandenen Würmer genügt vollkommen, und die Pathogenese durch Blutung stimmt auch am besten zu dem ganzen Blutbilde, wenn wir vom Leukozytenbefund absehen, welcher regelmäßig durch einen besonders hohen Grad der nicht für das Ankylostomum spezifischen Wurmeosinophilie beherrscht wird.

4) Zusammenfassung.

Fassen wir sonach alles das in Kürze zusammen, was wir über die Bedeutung der Schwangerschaft, der Syphilis, der Erkrankung an Bothriocephalus latus und anderen Eingeweidewürmern in der Ätiologie perniziöser oder perniziosaartiger haemolytischer Anaemien wissen und als gesichert betrachten können, so ergibt sich vor allem die eine Tatsache: Weder die Schwangerschaft, noch die Syphilis, noch der Bothriocephalus latus, noch ein anderer Wurmparasit verursacht an sich eine Perniziosa, sondern alle diese Schädlichkeiten sind nur imstande, einen mehr oder minder wichtigen Baustein zur Pathogenese dieses Krankheitsbildes herbeizuschaffen, während die anderen der betreffende Organismus selbst liefert.

Die Ätiologie der Perniziosa ist nicht eine einfache und einheitliche, sondern das Krankheitsbild ist das Ergebnis des Zusammenwirkens mehrerer pathogeneti-

scher Faktoren, sagen wir von a, b und c. Meistenteils sind uns diese drei Faktoren sämtlich unbekannt, dann sprechen wir uneingeschränkt von einer kryptogenetischen Form der Erkrankung. Mitunter aber ist einer der Faktoren unserer Erkenntnis zugänglich und er wird entweder von einem bestimmten Vorgang im erkrankenden Organismus selbst (Schwangerschaft) oder von einem in ihm schmarotzenden anderen Organismus geliefert, sei es nun die Spirochaeta pallida oder der Bothriocephalus latus. Nehmen wir an, es sei dies der Faktor a. Dieser Faktor allein kann aber niemals eine Perniziosa erzeugen, sondern nur dann, wenn er mit dem Faktor b und dem Faktor c in der ganz bestimmten Weise zusammentrifft und durch lange Zeit zusammenwirkt. Der Faktor a ist also nicht die Ätiologie der betreffenden Perniziosa, sondern nur eine Teilerscheinung der Ätiologie, gewissermaßen ein Baustein des Gebäudes. Die anderen Bausteine werden offenbar von dem erkrankenden Organismus selbst geliefert und stellen die Disposition, die Veranlagung dar, welche entweder eine habituelle, dauernde, oder aber nur eine zeitweilige, vorübergehende sein kann. Die Faktoren b und c sind also stets endogenen Ursprungs, und ohne sie gibt es ebensowenig eine Perniziosa wie ohne den Faktor a. Auch dieser ist zumeist endogen oder zum mindesten kryptogenetisch, kann aber eben in seltenen Fällen auch exogenen Ursprungs sein und dann unserer Erkenntnis zugänglich werden.

Die Bedeutung der exogenen Schädlichkeit kann aber auch noch eine andere sein: Sie braucht selbst den Faktor a gar nicht zu liefern, sondern seine Bildung im erkrankenden Organismus nur zu provozieren, den latent und unwirksam vorhanden gewesenen Faktor a gewissermassen nur zu aktivieren. Ob nicht dieser letztere Vorgang immer stattfindet, bleibt dermalen ungewiß; als sicher müssen wir ihn dann annehmen, wenn die Perniziosa trotz vollkommener Entfernung der bekannten auslösenden Ursache nicht geheilt wird, sondern weiter besteht und den gleichen Verlauf nimmt wie sonst eine vollkommen kryptogenetische Form. In diesen Fällen hat der Eintritt der exogenen Schädlichkeit zwar ausgereicht, den im Organismus latent vorhandenen Faktor a zu aktivieren, aber ihre Entfernung hat nicht mehr vermocht, ihn wieder zu inaktivieren: er

bleibt selbständig wirksam weiter bestehen. Aber selbst für die Fälle, wo durch Entfernung der exogenen Schädlichkeit die Dauerheilung des ganzen Krankheitsbildes angebahnt oder herbeigeführt wird, kann eine bloß aktivierende Bedeutung dieser Schädlichkeit die ausreichende Erklärung geben. Dann handelte es sich eben nicht um eine konstitutionelle, sondern nur um eine vorübergehende Veranlagung; der Faktor a wird wieder inaktiv und verschwindet in manchen Fällen anscheinend überhaupt; denn neuerliche Einwirkung der gleichen exogenen Schädlichkeit vermag eine neuerliche Aktivierung nicht mehr herbeizuführen.

Ich hoffe, daß Ihnen meine Auffassung der Sachlage, welche sich auf die tatsächlichen Ergebnisse der klinischen und experimentellen Forschung stützt, durch diese Auseinandersetzung verständlich und klar geworden ist, und ich hoffe, daß Sie es begreifen werden, wenn ich auf Grund dieser Auffassung den Ausspruch tue: Es gibt keine symptomatische perniziöse Schwangerschafts-, Syphilis- oder Bothriozephalus-Anaemie. Denn diese genannten Faktoren stellen gar nicht die volle Ätiologie der betreffenden Anaemieformen dar, sondern sie bilden nur einen ausnahmsweise unserer Erkenntnis zugänglichen Baustein in dem ätiologischen Gebäude, einen ätiologischen Teilfaktor, der in den an Zahl weitaus überwiegenden anderen Fällen einfach von anderen uns unbekannten, aber wahrscheinlich zumeist im erkrankenden Organismus selbst gelegenen Faktoren geliefert wird. Die kryptogenetische Perniziosa und die drei angeführten besonderen Formen bilden also eine pathogenetische und, wie wir später sehen werden, auch eine klinische Einheit, und wir haben nicht das mindeste Recht, zwischen ihnen eine Scheidewand aufzurichten.

*

Symptomatische haemolytische Anaemien:

Nach dieser Klarstellung haben wir nun die Aufgabe festzustellen, ob n o c h a n d e r e exogene oder uns bekannte endogene Schädlichkeiten imstande sind, einen Baustein zum pathogenetischen Gebäude einer Perniziosa, sagen wir wieder den Faktor a zu liefern, oder ob es vielleicht gar wohlcharakterisierte Krankheiten gibt, welche imstande sind, an sich a l l e ätiologischen Faktoren für die Entstehung einer Perniziosa beizustellen.

1) bei Leukaemien und verwandten Erkrankungen;

Da kann ich gleich mit kurzen Worten sagen, daß es uns vollkommen an beweisenden Beobachtungen für die letztere Möglichkeit fehlt. In der Literatur finde ich gar nichts in dieser Hinsicht Brauchbares und ich selbst verfüge über eine einzige Beobachtung, bei welcher sich das Bild einer kleinzelligen lymphatischen Leukaemie mit dem ziemlich vollwertigen Blutbilde einer Perniziosa vereinigte. Aber die betreffende Kranke, von welcher später noch die Rede sein wird und von deren Blut Sie auch ein Bild in den Tafeln finden, habe ich nur ein einzigesmal gesehen, und zwar nur zu einer Blutuntersuchung; ich habe keine näheren klinischen Daten von ihr und weiß nichts über die Entstehung und den Verlauf ihrer Erkrankung. Ich kann den Fall also nicht zu theoretischen Folgerungen verwerten. Es kann ja sehr wohl sein, daß es sich um eine Kombination von zwei selbständigen Erkrankungen des Blutes und Blutbildungssystemes miteinander gehandelt hat. Diese Annahme liegt eben wegen der völligen Vereinzelung eines solchen Befundes am nächsten.

Es unterliegt aber auf der anderen Seite gerade keinem Zweifel, daß akute und manchmal auch chronische leukaemische bzw. dieser Gruppe zugehörige Erkrankungen mit nicht vollentwickeltem leukaemischen Blutbefunde sehr häufig von einer Anaemie begleitet werden, welche manche Züge der Perniziosa an sich trägt, ohne aber sonst jemals das vollkommen typische Blutbild unserer Erkrankung zu erreichen. Es handelt sich meist um Anaemien sehr hohen Grades, mit sehr niedrigen Werten von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt und mit einem annähernd normalen oder selbst erhöhten Färbeindex. Das sind aber auch die ganzen Ähnlichkeiten; die ganze Erythrozytenmorphologie und der Leukozytenbefund unterscheiden diese Fälle einmal auf den ersten Blick, ein andermal erst bei genauerer Analyse doch so sicher von der typischen Perniziosa, daß für einen erfahrenen Beobachter differentialdiagnostische Schwierigkeiten kaum entstehen können. Auch aleukaemische Formen dieser Erkrankungsgruppe nehme ich hier nicht aus. Man wird in einem solchen Falle zwar nicht gleich sagen können, w a s es ist; aber zu sagen, daß es k e i n e typische Perniziosa ist, wird dem Erfahrenen kaum je Schwierigkeiten bereiten.

Die Pathogenese dieser schweren Anaemien ist auch nicht völlig geklärt. Manchmal dürfte es sich einfach um die Folgeerscheinung einer Verdrängung des erythroblastischen Apparates im Markgewebe durch den in pathologischer Wucherung begriffenen leukoblastischen Apparat oder durch lymphatische Infiltration handeln. In anderen Fällen scheint tatsächlich eine haemolytische Komponente gleichzeitig mitzuwirken. Dafür spricht wenigstens die gelegentlich beobachtete Haemosiderose der Leber und anderer innerer Organe. — Ich spreche hier von diesen Fällen nur insoweit, als das Bestehen einer Leukaemie oder einer mit dieser wesensgleichen aleukaemischen oder subleukaemischen Erkrankung vollkommen sichergestellt ist. Dann haben wir also in dem Falle, als Haemosiderose in ausgesprochenem Grade zur Beobachtung kommt, wahrscheinlich eine symptomatische haemolytische, aber im besten Falle perniziosaähnliche, nicht aber eine wirkliche und typische perniziöse Anaemie vor uns.

Außer diesen gibt es noch unklare Grenzfälle, bezüglich welcher weder der klinische und der Blutbefund, noch die pathologisch-histologische Untersuchung eine sichere Entscheidung zu treffen vermag, ob es sich dem Wesen nach um eine haemolytische schwere Anaemie mit auffällig starker myeloider Gewebsbildung außerhalb des Markes handelt, oder aber um eine myeloide Leukaemie von atypischem klinisch-haematologischen Bilde und mit mangelhaft entwickeltem histologischen Befunde. Von diesen Fällen, welche eben mit fortschreitender Erkenntnis später einmal bald dem einen, bald dem anderen Krankheitstypus dürften zugezählt werden, soll noch später die Rede sein.

2) bei Infektionskrankheiten;

Daß es also symptomatische haemolytische Anaemien gibt, soll niemals bestritten werden; im Gegenteil, es ist das eine unbezweifelbare Tatsache. Wir haben ja auf solche Möglichkeiten schon bei mehreren Gelegenheiten früher hingewiesen. Wir sagten, daß mitunter septische Erkrankungen verschiedenster klinischer Charakteristik vermöge der haemolysierenden Fähigkeiten der sie erzeugenden pathogenen Bakterien zu einer Haemolyse zu führen vermögen, welche teils mit, teils ohne Haemoglobinurie verläuft; es liegen solche Beobachtungen vor betreffend allgemeine Septikaemie, betreffend Scharlach, Diphtherie und selbst septischen Gelenksrheumatismus. In diesen Fällen aber handelt es sich niemals

auch nur annähernd um das haematologische und noch weniger um das klinische Bild einer echten Perniziosa. — In dieses Gebiet gehören wohl auch jene schweren Anaemien Malarischer, über welche aus den tropischen und subtropischen Malariaherden öfters berichtet wird. Die Malariaparasiten wirken ja an sich durch ihre Lebenstätigkeit erythrozytenzerstörend; es ist aber auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß sie manchmal erythrolytische Gifte erzeugen, die entweder an sich oder aktiviert durch Chinindarreichung teils zu schweren anaemischen Zuständen, teils zu stürmisch verlaufender Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie führen können: zu dem gefürchteten Schwarzwasserfieber. Irgend eine beweiskräftige Beobachtung aber, daß eine klinisch-haematologisch typische Perniziosa durch Malaria erzeugt worden sei, liegt in der Literatur nicht vor.

3) bei Karzinom.

Eine praktisch und theoretisch außerordentlich wichtige und zwar nicht in Wirklichkeit, aber leider Gottes in der Auffassung verschiedener Autoren sehr verworrene Frage ist die, ob im Verlaufe von karzinomatösen Erkrankungen haemolytische oder, wie man eben zu sagen pflegt, «perniziöse» Anaemien vorkommen, ob es also eine symptomatische perniziöse Karzinomanaemie gibt. Ich muß die Frage mit einem ganz entschiedenen und kurzen Nein beantworten, soferne man damit eine wirklich perniziöse Anaemie mit dem wohlcharakterisierten Blutbilde meint.

Gewiß 95% aller leichten und schweren Karzinomanaemien haben die mehr oder minder ausgesprochenen Charaktere einer Chloranaemie und weisen nicht die mindeste Ähnlichkeit mit einer Perniziosa auf, auch in den allerschwersten Graden nicht. Der Verdacht auf eine Perniziosa entsteht hier bei einem erfahrenen und überlegenden Beobachter auch dann niemals, wenn selbst die Karzinomdiagnose noch nicht gesichert ist, weil etwa der Tumor versteckt ist und die sonstigen Erscheinungen unsichere sind. Im Gegenteile: Wenn man klinisch in solch' einem Falle, welcher scheinbar von dem Bilde einer schweren Anaemie beherrscht wird, zunächst an die Möglichkeit einer Perniziosa gedacht hatte, so wird oft ein Blick auf ein beliebiges Blutpräparat des Falles, oder in minder einfachen Fällen wird die genauere Analyse des Blutbildes die unzweideutige Entscheidung bringen, daß es sich um eine symptomatische Anaemie handelt,

und wird hierdurch einen grundlegenden Baustein auch zur klinischen Karzinomdiagnose beitragen.

Trotz alledem gibt es in seltenen Ausnahmsfällen auch Karzinomanaemien mit hohem Färbeindex und mit sehr niedrigen Erythrozyten- und Haemoglobinwerten, welche an Schwere einer vorgeschrittenen Perniziosa durchaus nicht nachstehen und für welche möglicherweise — ich habe keinen Beweis — auch haemolytische Vorgänge mit in Betracht kommen. Jedenfalls fehlt ihnen dann trotzdem das kennzeichnende morphologische Blutbild, ihre Pathogenese ist also ohne Frage doch eine andere, als jene der echten perniziösen Anaemie. — Eigentlich gibt es nach meinen eigenen persönlichen Erfahrungen bei Karzinom zwei Möglichkeiten für die Entstehung einer Anaemie mit hohem Färbeindex. Erstens kann es sich um eine akute Blutungsanaemie handeln, wie solche selbst in frühen Krankheitsstadien vorkommen, besonders bei Karzinom des Magens. Hier kann der Blutabgang ausschließlich mit dem Stuhl erfolgt und unbeachtet geblieben sein, so daß keinerlei anamnestische Angabe auf eine eben vorausgegangene Blutung hinweist. Ja es können selbst alle Erscheinungen einer subjektiven Magen-Darmstörung fehlen, es braucht kein Tumor tastbar zu sein — alle Umstände können also wirklich zu einer Irreführung wie geschaffen sein. Ich habe selbst einen solchen Fall auf meiner Abteilung beobachtet, über den ich Ihnen bei anderer Gelegenheit etwas ausführlicher berichten werde; und tatsächlich habe ich einige Tage lang gemeint, es liege eine a t y p i s c h e haemolytische Anaemie vor; daß es keine typische Perniziosa sei, war aber doch gleich anfangs klar. Erst die fortlaufende Untersuchung des Stuhles auf Blut, welche trotz normaler Farbe eine andauernd stark positive Reaktion ergab, und die Änderung des Blutbildes im Verlaufe brachten die Aufklärung — immerhin noch früher als es möglich war, lokal am Magen etwas anderes, als das Fehlen von freier Salzsäure nachzuweisen.

Die zweite Möglichkeit ist die, daß wirklich haemolytische Wirkungen zur Geltung kommen. Ich habe, wie gesagt, dafür keinen Beweis, obwohl ich ganz flüchtig einen Fall gesehen habe, welcher möglicherweise hieher gehört. Es handelte sich um einen älteren Mann, welcher im Sommer 1902 mit den seit mindestens einem halben Jahre

bestehenden Erscheinungen einer Ösophagusstenose ohne tastbaren Tumor auf der Abteilung L o r e n z lag und von welchem mir eines Tages der Abteilungsassistent ein Blutpräparat vorlegte, mit der Frage, ob das eine perniziöse Anaemie sei. Der Mann war höchstgradig anaemisch, es wurden mir auch die Erythrozyten- und Haemoglobinwerte mitgeteilt, die ich natürlich inzwischen vergessen habe; aber das weiß ich noch, daß der Färbeindex nach Zählung und Trokkenpräparat annähernd 1.0 gewesen sein muß. Ich machte auch selbst eine Leukozytenzählung, welche 3100 Leukozyten mit 31 % Lymphozyten ergab. Die Erythrozyten waren durchwegs gut gefärbt, zeigten merkliche, aber nicht extreme Größenunterschiede und Poikilozytose, aber vollkommenes Fehlen einer Megalozytose, keine auffällige Polychromasie; es wurde nach langem Suchen ein Normoblast gefunden, sonst keine Kernhaltigen. Unter den Granulozyten fanden sich einzelne neutrophile Riesen und ein Myelozyt. Das Blutbild ließ ja die Möglichkeit einer atypischen haemolytischen Anaemie zu, aber daß es keine typische Perniziosa sei, war mir doch sofort klar. Gegen eine schwere Haemolyse schienen auch das Fehlen eines Milztumors und einer Urobilinurie zu sprechen, welche negativen Charaktere ich ausdrücklich auf meiner Blutbefundnotiz verzeichnete. Ich gab also dem Kollegen den Rat, einfach zu diagnostizieren: Anaemia gravissima, Stenosis oesophagi, und sich auf eine Deutung des Zusammenhanges nicht einzulassen. Die Sektion deckte ein sehr großes, die Kardia und den Fundus infiltrierendes ulzeriertes Magenkarzinom auf, das in der Wölbung der Zwerchfellkuppel versteckt gewesen war. — Es ist selbstverständlich, daß man nach diesem Befunde die Anaemie direkt von dem Karzinom abhängig machen muß, doch würde ich heute wohl augenblicklich nach latenten Blutungen als Ursache der Anaemie geforscht haben. Ob das damals geschah, weiß ich nicht; ebenso ist es mir unbekannt, ob die Autopsie eine Haemosiderose ergab. Jedenfalls aber scheint mir die posthaemorrhagische Genese auch dieser Anaemie mindestens eben so wahrscheinlich wie eine haemolytische.

Ich habe im Verlaufe von ungefähr zwölf Jahren außer diesen zwei Fällen auch noch zwei andere Karzinomfälle gesehen, bei welchen Anaemieformen von einem dem

allgemeinen Typus nicht entsprechenden Blutbilde bestanden. Also vier im ganzen unter hunderten von Karzinomen! Aber auch in diesen Fällen hätte es niemandem, d. h. wenigstens niemandem, der sich auskennt und der nicht die bewußte oder unbewußte Tendenz hat, Konfusion in eine klare Sache zu bringen, einfallen können, von einer Perniziosa zu sprechen, so verschieden im Gesamtcharakter blieb das Blutbild trotz mancher Ähnlichkeiten in einzelnen Dingen.

Das ist ja eben das Wesentliche: Das Blutbild der Perniziosa ist hochcharakteristisch als untrennbares Ganzes, in seiner Gesamtheit, in dem organischen Ineinandergreifen der einzelnen Befunde, welches eben nur auf dem Boden einer ganz bestimmten Pathogenese mit dieser Sicherheit und Gleichmäßigkeit zustandekommen kann, *niemals aber ist ein an sich noch so auffälliger Einzelbefund spezifisch und charakteristisch. Deshalb kann und darf niemals ein Einzelbefund zur Basis einer Diagnose auf perniziöse Anaemie gemacht werden, und wären dieser Einzelbefund auch die schönsten Megaloblasten.*

Einzelne Autoren lassen sich weiterhin des langen und breiten darüber aus, daß eine «perniziöse» Anaemie bei Karzinomen mit ausgebreiteter Metastasierung ins Knochensystem zustandekomme oder doch zustandekommen könne. Das ist einfach unbegreiflich für jeden, der überlegt, auf welche Weise eine solche Anaemie bei metastatischen Markkarzinomen und auf welche himmelweit verschiedene Art eine Perniziosa entsteht, und unbegreiflich für jeden, der die Blutbilder in beiden Fällen nicht etwa «nur aus der Literatur», sondern aus eigener Anschauung kennt und der eben — Augen hat, um zu sehen. Bei der Knochenmarkskarzinose handelt es sich um eine systematische Verdrängung des Knochenmarkgewebes durch wuchernde Tumormassen, welche das Zellmark auf Schritt und Tritt verfolgen, auch wenn es sich an neuer Stelle (in den Röhrenknochen) ansiedelt; eine Haemolyse kommt dabei nicht in Betracht, sondern mechanische Markveränderung und vielleicht eine direkte lokale Markschädigung. Bei der Perniziosa aber handelt es sich um eine primäre Haemolyse und um eine mit aller Macht gegen den hiedurch gesetzten Schaden und gegen

die Schädlichkeit selbst ankämpfende regeneratorische, also kompensatorische Marktätigkeit. Allerdings kommt es in beiden Fällen hiebei auch zu extramedullärer Lokalisation von myeloidem Gewebe und es finden sich im kreisenden Blute Erythroblasten der verschiedensten Formen — auch bei der Markkarzinose vom Normoblasten bis zum unbezweifelbaren Megaloblastentypus reichend, hier zumeist sogar in der weitaus größeren Zahl und Mannigfaltigkeit.

Aber bedeutet denn all' das eine Perniziosa? Im Gegenteil! Das ganze morphologische Blutbild der Knochenmarkskarzinose hat nicht die geringste Ähnlichkeit mit ihr. Erythrozyten und Leukozyten verhalten sich einfach geradezu gegensätzlich, und selbst die Erythroblasten sind nicht anders beschaffen als etwa bei einer Anaemia infantum pseudoleukaemica oder einer schweren akuten Blutungsanaemie in entsprechendem Stadium, oder als bei einer Blutgift- bzw. einer akuteren Form einer haemolytischen Anaemie, oder im besten Falle wie bei einer Perniziosa während einer zufälligen Blutkrise; sie haben also durchaus nichts für eine Perniziosa Kennzeichnendes an sich. Ich spreche da nicht etwa theoretisch, sondern aus mehrfachen eigenen Erfahrungen heraus, über die ich Ihnen später an geeigneter Stelle etwas ausführlicher berichten werde. — Von dem Blutbilde einer Perniziosa kann also bei infiltrierender Knochenmarkskarzinose in Wahrheit niemals die Rede sein, weder nach meinen eigenen Beobachtungen, noch nach den in der Literatur niedergelegten Befunden, wenn auch in diesen wiederholt ganz außerordentlich niedrige Erythrozytenwerte und hoher Färbeindex angegeben erscheinen.

Nun kommt aber erst noch eine besonders heikle Frage. Es sind in der Literatur noch einige Fälle niedergelegt, bei welchen von seiten der Kliniker auf Grund des Allgemeinzustandes und der Bluntuntersuchung die Diagnose perniziöse Anaemie gestellt worden war und bei denen die Sektion doch schließlich ein versteckt gebliebenes Karzinom des Magens aufdeckte. Diese Fälle lassen sich wohl nicht durchaus einheitlich beurteilen, manche überhaupt nicht, weil die Blutbefunde nicht so eingehend wiedergegeben sind, daß man mit absoluter Sicherheit die gestellte klinische Diagnose als begründet hinnehmen kann. So ist es z. B. bei dem viel erwähnten Falle von v. Noorden-Israel, in welchem über-

dies auch eine tertiäre Lues mit Rezidiven bis kurz vor Eintritt der tödlichen Krankheit bestand. Die Blutbefunde sind ganz unvollkommen wiedergegeben und bei der Sektion fand Israel nahe dem Pylorus einen karzinomatösen, pilzförmigen, kirschkerngroßen Tumor mit einem Schorf an der Oberfläche und Resten von Blutungen. Es war auch eine terminale Magenblutung beobachtet worden. Israel sowohl als v. Noorden sprechen den Blutungen eine ausschlaggebende Bedeutung zu — mag sein, aber dann war das Blutbild sicher nicht das einer echten, typischen Perniziosa, wofür ich übrigens schon aus den kurzen Notizen darüber Anhaltspunkte sammeln könnte. — A. Lazarus berichtet in aller Kürze über zwei von ihm beobachtete Fälle, ohne die Blutbefunde anzugeben; er sagt nur, daß er in dem einen Falle «auf Grund des klinischen Bildes und des Blutbefundes eine progressive perniziöse Anaemie diagnostiziert hatte», und von dem anderen Falle, daß «klinisch und mikroskopisch eine echte progressive perniziöse Anaemie» bestand. Im ersteren fand sich ein fibröses ringförmiges Karzinom des Pylorus ohne jede Ulzeration, im letzteren ein haselnußgroßes Karzinom an der großen Kurvatur. Lazarus spricht sich für eine zufällige Kombination der echten Perniziosa mit einem kleinen Magenkarzinom aus und weist darauf hin, daß die chronisch-entzündliche Veränderung der Schleimhaut, welche der Perniziosa als eigenartig zukommt, sehr wohl einen günstigen Boden für eine ganz selbständige und sekundäre Karzinomentwicklung abgeben könne. In dem Sinne, daß eine zufällige Kombination vorliege, sprechen sich auch Bloch, Scott und Nauer bezüglich ihrer Fälle aus. Eine solche Möglichkeit ist unbedingt zuzugeben. Auf der anderen Seite aber möchte ich nur noch einmal darauf hinweisen und mit allem Nachdrucke betonen, daß nur eine ganz eingehende Analyse des Blutbildes, welche, wirklich mit strengem Maßstab gemessen, die Charaktere der Perniziosa ergibt, und anatomisch der Nachweis eines gesteigerten Blutzerfalles durch Feststellung einer ausgebreiteten Haemosiderose zu der Diagnose berechtigen, daß neben einem anatomisch gefundenen Karzinom eine haemolytische bezw. im besonderen eine perniziöse Anaemie vorgelegen habe. Wird man mit solch strenger Kritik vorgehen, so werden wohl in Zukunft derlei Beobachtungen noch seltener

werden als bisher, oder — was ich noch für wahrscheinlicher halte — ganz verschwinden.

Für einen Beobachter, welcher die Blutmorphologie beherrscht, ist vielmehr der Blutbefund regelmäßig ein außerordentlich treffsicheres und über viele sonst leicht mögliche klinische Irrtümer hinweghelfendes Unterstützungsmittel in der Differentialdiagnose zwischen Perniziosa und latentem oder selbst vermeintlich manifestem Karzinom. Ich erinnere mich noch lebhaft eines solchen Falles. Es war im Jahre 1901. Ein Mann in den Fünfzigerjahren war wegen Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, Abmagerung und blassen Aussehens mit der Diagnose «Magenkarzinom» aus dem Ambulatorium auf die Klinik Neusser aufgenommen worden; die Mageninhaltuntersuchung ergab das Fehlen freier Salzsäure, und bei einer näheren Untersuchung hatte ich schließlich auch den früher vermißten Tumor in Form einer «Resistenz» im Epigastrium getastet und damit die Diagnose vermeintlich sichergestellt. Es wurde nicht mehr gezweifelt daran und nur so nebenher eine Blutuntersuchung angeordnet, welche aus irgendwelchen Gründen einige Tage lang hinausgeschoben wurde. Eines schönen Tages ging ich gerade von einem Kurse her durch das Krankenzimmer und machte beim Vorbeigehen ganz zufällig einen Blick in ein Mikroskop, in dem sich ein Erythrozyten-Zählpräparat eingestellt fand. «Wo haben Sie diese perniziöse Anaemie her? Wir haben ja jetzt keine auf dem Zimmer!» fragte ich den betreffenden Arzt und erhielt die Antwort: «Aber, Herr Assistent, das ist ja das Blut von unserem Magenkarzinom auf Bett 2». «So?» sagte ich darauf, «dann hat der Patient auf Bett 2 eben kein Karzinom, denn das ist eine perniziöse Anaemie.» — Und so war es auch; der eine kurze Blick auf ein Gesichtsfeld mit Erythrozyten in der Zählkammer ohne jede weitere Untersuchung des Blutes hatte die ganze klinische Beurteilung über den Haufen geworfen. Die nähere Blutuntersuchung ergab ein vollentwickeltes und typisches Perniziosabild, der Tumor erwies sich als eine Suggestion und die Autopsie bestätigte natürlich die korrigierte klinische Diagnose.

Seien Sie also, meine Herren, ganz beruhigt. Wenn Sie das Blutbild einer wirklichen Perniziosa einmal werden in seiner Gänze kennen gelernt und in sich verarbeitet haben,

wird es Ihnen ein treuer und geradezu unfehlbarer Leiter für die Diagnose sein. Ich habe in meiner ganzen Tätigkeit bisher noch nie einen Irrtum begangen, wenn ich einmal die Diagnose einer typischen «Perniziosa» aus dem Blute gestellt hatte; so spielend leicht wie in dem angeführten Falle ist sie allerdings nicht immer.

4) Angebliche Übergänge anderer Erkrankungen in perniziöse Anaemie.

Was weiterhin noch über das Vorkommen symptomatischer «Perniziosa» gesagt worden ist und gesagt wird, ist leicht und kurz zu erledigen. Leider Gottes liest man gar nicht so selten auch in haematologischen Büchern von Übergängen anderer Krankheiten, insbesondere von Übergängen irgend einer beliebigen Anaemie in eine Perniziosa. Das ist einfach Unfug. Niemals kann eine Blutungsanaemie, und niemals kann eine Chlorose in eine Perniziosa übergehen, wenn auch vielleicht bei einem Individuum, das ehedem eine Chlorose oder eine Blutung gehabt hat, einmal eine echte Perniziosa *entstehen* kann, geradesogut wie bei einem anderen. Aber regelmäßig handelt es sich bei diesen «Übergängen» um Fehldiagnosen, sei es des ursprünglichen Zustandes, sei es der angeblich daraus entstehenden Perniziosa. Ebenso ist es mit der Bleivergiftung, ebenso mit den Angaben von perniziöser Anaemie bei Nierenentzündungen und dergleichen vereinzelt vorkommenden Behauptungen. — Sehr oft tragen gewiß ein paar vergrößerte Erythroblasten, die als Megaloblasten die Phantasie der Beobachter in Aufregung versetzen, oder eine auffällig starke Poikilozytose, oder ein paar vergrößerte Erythrozyten oder überhaupt die Schwere des ganzen Krankheitsbildes und die Niedrigkeit der Zellwerte im Blutbefunde die Schuld daran, daß von Perniziosa gesprochen wird — und nicht zuletzt der Mangel von Erkenntnis oder doch von Berücksichtigung des Gesamtblutbildes und der Pathogenese, dieses ganz unerläßlichen Charakters unserer Krankheit.

Ich muß das noch einmal mit dem allergrößten Nachdrucke hier wiederholen: Eine noch so schwere Schädigung und Erschöpfung des Markgewebes durch irgend einen anderen Vorgang kann nie zu einer echten Perniziosa führen, denn diese ist ihrem Wesen nach in erster Linie *primär-haemolytisch*, und die eigenartige Reaktion des Markes ist nur eine Folge der auch auf die proliferierenden Erythrozyten sich erstreckenden Wirkung des erythrolytischen

Giftes. Das typische Blutbild einer Perniziosa ist ohne vorhergehende Blutzerstörung im Organismus selbst einfach unmöglich, weil eben der eigenartige Regenerationstypus offenkundig das reichliche Vorhandensein der Abbauprodukte zerfallenen Blutes zur Voraussetzung hat. Und so kann eine Perniziosa trotz der uns noch unklaren Ätiologie doch niemals aus einer anderen Erkrankung mit anderer Pathogenese hervorgehen, ebensowenig wie sie selbst in eine andersartige Erkrankung übergehen vermag. — Auch die in letzterer Hinsicht aufgestellten Behauptungen sind Irrtümer, so z. B. die öfters wiederkehrende Angabe, daß eine perniziöse Anaemie in eine Leukaemie übergangen sei. Hier war die erste Diagnose unrichtig, wenn die letzte richtig ist ; dann hat es sich nämlich ursprünglich um ein aleukaemisches Vorstadium der Erkrankung gehandelt, in welchem allerdings schwere Anaemien von perniziosa-ähnlichem, aber nicht von perniziösem Typus das Bild beherrschen können. Ein erfahrener und kluger Diagnostiker wird auch in solch' einem Falle niemals von vorneherein «Perniziosa» diagnostizieren, sondern sich mit der Annahme einer perniziosa-ähnlichen, vielleicht haemolytischen Anaemie begnügen ; und dann wird ihm in jedem Falle später bei der Weiterentwicklung der Krankheit oder bei der Autopsie eine schmerzliche Enttäuschung erspart bleiben.

Zusammenfassung.

Ich kann hiermit dieses Kapitel unserer Besprechungen abschließen und deren Ergebnis in kurzen Worten zusammenfassen.

Es gibt keine wirkliche symptomatische oder sekundäre perniziöse Anaemie, ebensowenig wie es eine primäre gibt. Unsere Krankheit ist ein sowohl klinisch als haematologisch wohlcharakterisierter Symptomenkomplex, und wir dürfen die Diagnose perniziöse Anaemie überhaupt nur dann stellen, wenn der klinische Befund und das Blutgesamtbild in voller Übereinstimmung die als typisch erkannten Charaktere aufweisen. Die Grundlage des Blutbefundes und des ganzen Krankheitsbildes ist eine primäre Haemolyse mit folgender kompensatorisch gesteigerter Regeneration von seiten des Markgewebes, welches aber selbst durch die alle erythrozytären Elemente schädigende Einwirkung der Krankheitsnoxe in seiner Funktion ganz spezifisch beeinflußt wird. Eben durch diese Wechselwirkung von Giftschädigung und

kompensatorischer Markreaktion kommt das typische Blutbild zustande, niemals aber auf eine andere Weise.

Einheitlich ist bei unserem Krankheitsbilde anscheinend nicht die Ätiologie, welche wir niemals vollkommen kennen, sondern nur die Pathogenese. Mitunter jedoch sind unserer Erkenntnis auch ätiologische Teilfaktoren zugänglich, welche aber nur eine der mehrfachen, für die Pathogenese des Prozesses erforderlichen Komponenten darstellen. Als solche haben sich in sehr seltenen Fällen Schwangerschaft und Syphilis, etwas häufiger die Erkrankung an Bothriozephalus, ganz ausnahmsweise die Erkrankung an anderen Eingeweidewürmern erwiesen. Alle diese Prozesse vermögen aber niemals an sich, sondern immer nur im Zusammenwirken mit unbekannten anderen Faktoren, welche innerhalb des erkrankenden Organismus gelegen sind, die perniziöse Anaemie zu erzeugen; sie stellen also nicht die Ätiologie der betreffenden Krankheitsfälle, sondern nur eben einen Teilfaktor in der Ätiologie dar. Der Beweis, daß dieser Teilfaktor überhaupt wirksam ist, läßt sich nur dadurch erbringen, daß durch therapeutische Ausschaltung dieses Faktors der ganze Prozeß der perniziösen Anaemie zur Ausheilung kommt; in allen übrigen Fällen ist eine Mitwirkung des betreffenden Teilfaktors möglich, aber nicht erwiesen.

Da die vorgetragene Auffassung meines Erachtens nicht abzuweisen ist, erscheint es unmöglich, die hieher gehörigen Fälle als symptomatische perniziöse Anaemien von den kryptogenetischen zu trennen; sie sind alle in ganz gleicher Weise echte perniziöse Anaemien, nur ist uns bei dem einen kleinen Teile von der Ätiologie wenigstens ein Bruchstück bekannt, bei dem anderen weitaus größeren Teile jedoch überhaupt gar nichts. Wirklich symptomatisch kommt die echte perniziöse Anaemie nicht vor. Wohl gibt es manche Formen von symptomatischer haemolytischer Anaemie; bei diesen ist jedoch die Wirkungsart der schädigenden Noxe und der ganze pathogenetische Mechanismus offenbar ein anderer, denn es kommt niemals zum typischen Blutbilde einer Perniziosa, sondern höchstens nur zu perniziosaähnlichen Bildern, welche in einzelnen Zügen immer noch gut von dem typischen Bilde zu unterscheiden sind.

Mitunter kann es natürlich auch zu einer Kombination einer echten Perniziosa mit einer anderen Erkran-

kung kommen, ohne daß ein ätiologischer Zusammenhang besteht. Abzulehnen ist jedoch mit aller Entschiedenheit sowohl der Ü b e r g a n g einer andersartigen Erkrankung, insbesondere einer andersartigen Anaemie in eine Perniziosa, als auch ebenso zweifellos der Übergang einer Perniziosa in eine andersartige Erkrankung, etwa eine Leukaemie. Solchen Veröffentlichungen und Beobachtungen liegen unverkennbare Fehldiagnosen in der einen oder anderen Hinsicht zugrunde.

So sehr ich jetzt, meine Herren, für die Sonderstellung der perniziösen Anaemie gegenüber allen andersartigen Krankheitsgruppen eingetreten bin, so wenig will ich behaupten, daß dieses Krankheitsbild etwa überhaupt als etwas Unnahbares allein in der Pathologie dastehe. Ich habe vielleicht in der bisherigen Darstellung manchmal auch d i e s e n Eindruck erweckt, weil ich die Bezeichnung «perniziöse Anaemie» immer durch die Forderung des typischen klinischen und haematologischen Bildes zu schützen bestrebt war. Das ging aber bisher nicht anders, wenn endlich einmal Klarheit geschaffen werden soll, und es wird auch in Zukunft nicht anders gehen, obwohl wir sehr bald sehen werden, daß die perniziöse Anaemie nur das an Häufigkeit und praktischer wie theoretischer Bedeutung hervorragendste Haupt einer ganzen Gruppe von Krankheitszuständen darstellt, welche untereinander teils nur pathogenetisch, teils außerdem auch symptomatologisch vielfache Beziehungen haben und nahe Verwandtschaft aufweisen. Denn auch innerhalb dieser Familie stellt die perniziöse Anaemie eine wohlumrissene Individualität dar, und wenn auch zwischen ihr und den anderen, sich wieder schärfer abhebenden Mitgliedern dieser Gruppe vermittelnde Übergangsformen vorhanden sind, so halte ich es doch im Interesse der Klarheit und Einheitlichkeit für das zweckmäßigste, den Namen perniziöse Anaemie nur für die wirklich typischen Bilder zu gebrauchen, die verwandten Formen aber unter dem Sammelnamen der «p e r n i z i o s a - a r t i g e n h a e m o l y t i s c h e n A n a e m i e n» zusammenzufassen und die einzelnen Typen unter ihnen etwa noch durch ein kennzeichnendes Beiwort zu umschreiben.

Ginge man hier anders vor, indem man auch minder typische klinische und haematologische Bilder, weil sie in ihrem Wesen offenbar der Gruppe der Perniziosa zugehören,

ebenfalls als perniziöse Anaemie bezeichnete, so würde es sofort wieder heißen: Ein solcher Blutbefund kommt auch sekundär, d. h. symptomatisch bei dieser oder jener Erkrankung vor, und sofort hätten wir wieder die alte Verwirrung da, welcher zu steuern ja eine Hauptaufgabe meiner Auseinandersetzungen sein soll. Das typische Vollbild der perniziösen Anaemie aber kommt, soweit meine bisherigen Erfahrungen reichen, und diese sind nicht gering, wirklich nirgends symptomatisch vor; und nur wenn wir den Namen auf dieses typische Vollbild beschränken — nur dann hat er wirklich einen klaren und immer gleichen Inhalt und dementsprechend seine volle Berechtigung und Bedeutung.

---

36. Vorlesung.

(III. Klinik, Pathogenese und Pathologie des haemolytischen Ikterus. Abgrenzung gegenüber der perniziösen Anaemie; Abgrenzung dieser von aplastischer Anaemie. Anaemia splenica und Leukanaemie. — Einteilung der haemolytischen Anaemien.)

Es wird nun vor allem notwendig sein, die engere Gesellschaft der perniziösen Anaemie etwas genauer zu betrachten und zu sehen, in welcher Weise wir ihre einzelnen Glieder umschreiben, gruppieren und gegeneinander und gegen die typische Perniziosa abgrenzen können.

Das ist eine außerordentlich schwierige und, wie ich voraussehe, nicht zu allgemeiner Zufriedenheit lösbare Aufgabe, vor der ich förmlich zurückschrecke, hauptsächlich deshalb, weil so viele wichtige Einzelheiten in der Pathogenese und namentlich in der Ätiologie dieser Krankheitsformen noch völlig im Dunkel liegen. Sie werden es mir deshalb auch nicht übelnehmen, wenn es mir nicht gleich im ersten Anlaufe gelingt, Klarheit in diese Verhältnisse zu bringen und wenn vielleicht später wieder mit der fortschreitenden Erkenntnis ganz gewaltige Umänderungen als notwendig erscheinen sollten.

Der allen Mitgliedern unserer Gruppe gemeinsame Hauptcharakterzug ist die ausschlaggebende Rolle der primären Haemolyse in ihrer Entstehungsgeschichte; ohne sie ist keines der Einzelbilder möglich. Aber die Haemolyse selbst kann unter den verschiedenartigsten Umständen erfolgen und unter verschiedenartigen Begleiterscheinungen zur Durchführung gelangen und dementsprechend ganz verschiedene klinische Bilder hervorrufen.

Wir haben schon vor kurzem einen eigenen Krankheitstypus kennen gelernt, der auf primärer Haemolyse beruht, die paroxysmale Haemoglobinurie, und schließlich gehören ja auch die besprochenen Blutgiftanaemien in unsere Gruppe. Wir haben auch der Möglichkeit Erwähnung getan, daß haemolytische Vorgänge symptomatisch bei einer Reihe von Krankheitsprozessen, namentlich bei schweren Infektionskrankheiten zustande kommen, und haben Beispiele dafür angeführt. Wir werden jetzt gleich eine kleine Zahl von Krankheitsbildern kennen lernen, bei welchen wie bei der typischen Perniziosa eine kryptogenetische Haemolyse die Hauptrolle spielt; und trotz all' dem haben diese Formen gewisse Sondereigenschaften untereinander und gegenüber der Perniziosa.

Die Tatsache der haemolytischen Genese verbürgt also keineswegs ein bestimmtes klinisches und haematologisches Bild, sondern diese Erscheinungen sind abhängig von einer großen Anzahl verschiedener Faktoren und Umstände, unter welchen die Haemolyse eben wirksam wird. Zum ersten mag hiebei die Art des haemolysierenden Agens eine Rolle spielen, dann die Stärke, mit welcher es einwirkt, dann die Dauer der Einwirkung, dann der Umstand, ob es fortdauernd und gleichmäßig, oder zwar fortdauernd, aber in ungleicher Stärke, oder aber ob es intermittierend wirksam wird, und im letzteren Falle, ob die Pausen klein oder groß sind. Zum zweiten ist gewiß von größter Bedeutung die Beschaffenheit des erkrankenden Organismus als ganzen und insbesondere die bisherige Beschaffenheit seines Blutes sowie die Beschaffenheit, Leistungs- und Reaktionsfähigkeit seines myeloiden Systemes, sowie endlich Art und Grad der Schädigung, welche dieses System etwa gleichzeitig mit dem kreisenden Blute durch die Einwirkung der haemolysierenden Noxe erfährt. Und zum dritten spielen für die klinische Symptomatologie eine oft ausschlaggebende Rolle die verschiedenartigen Formen und Grade jener Veränderungen, welche Organe, die nicht unmittelbar zum Blutbildungssysteme gehören, wenigstens nicht beim erwachsenen Menschen, die aber doch mit ihm in innigen Wechselbeziehungen stehen, unter der Einwirkung der haemolysierenden Schädlichkeit und infolge der Haemolyse als solcher erleiden.

Permutieren Sie einmal, meine Herren, diese verschiedenen Möglichkeiten der Beeinflussung der klinischen und

haematologischen Symptomatologie, und Sie werden begreifen, daß es da förmlich eine unendliche Mannigfaltigkeit der Erscheinungen geben muß und daß nur das unentwegte Festhalten an der Forderung nach der einheitlichen pathogenetischen Hauptursache eine Zusammenfassung dieser vielfach auseinanderstrebenden Typen ermöglichen kann.

Nun aber in medias res!

Der haemolytische Ikterus.

Da gibt es nun vor allem ein erst in den letzten Jahren halbwegs erschlossenes Gebiet, dessen Kenntnis demgemäß noch lange nicht vollkommen ist, das aber zweifellos unter die primär-haemolytischen Erkrankungen gehört: die verschiedenen Formen des sogenannten *haemolytischen Ikterus*.

Da die Kenntnis dieser Fälle in ihren verschiedenen Erscheinungsformen und namentlich auch die Kenntnis ihres Zusammenhanges mit den haemolytischen Anaemien ohne dauernden Ikterus von der allergrößten Wichtigkeit an und für sich und insbesondere unerläßlich ist für die Abgrenzung der perniziösen Anaemie von anderen haemolytischen Krankheitsformen, halte ich es für das zweckmäßigste, hier nicht nur die Theorie ihrer Entstehung, sondern auch gleich ihre ganze Klinik und Pathologie zu besprechen.

Grundlegende Arbeiten; familiäre u. erworbene Formen des haemolytischen Ikterus.

Zunächst muß ich hervorheben, daß es sich bei den Fällen von «haemolytischen Ikterus» gewiß durchaus nicht um eine einheitliche Erkrankung handelt, sondern daß das wieder nur ein praktisch-klinischen Bedürfnissen entsprungener Sammelname ist für eine Reihe von Krankheitsindividualitäten, die einander symptomatologisch und offenbar auch pathogenetisch nahestehen, ohne daß man über ihre Ätiologie und somit über den Grad ihres Zusammenhanges bisher ins klare gekommen wäre.

Als eine offenbar innig zusammengehörige Gruppe löst sich aus der ganzen Summe der als haemolytischer Ikterus bezeichneten Fälle jene heraus, welche am besten als «*familiärer oder konstitutioneller haemolytischer Ikterus*» zu bezeichnen ist. Sehr häufig wird für diese Formen auch die Bezeichnung «angeboren, kon-

genital» gewählt, doch ist es nicht zweckmäßig, sie allgemein zu gebrauchen, weil es in dieser Gruppe, und zwar innerhalb einer von dem Krankheitstypus betroffenen Familie Fälle gibt, welche schon bei der Geburt oder doch in den ersten Kindheitsjahren beginnen, und andere wieder, welche erst viel später, in der Pubertät oder selbst im dritten Lebensdezennium zur Ausbildung gelangen. Trotzdem sind sie nicht nur ihres Zusammenhanges wegen, sondern auch nach ihrer klinischen Charakteristik zusammengehörig und wesensgleich. Weiterhin wird sehr gewöhnlich ein äußerst augenfälliges und fast konstantes Symptom in die Benennung mit aufgenommen: die mehr oder minder hervorragende Milzschwellung; da aber auch vereinzelte Fälle innerhalb einer Familie mit dem sonst vollkommen typischen Bilde beobachtet wurden, bei welchen der Milztumor fehlte (siehe Benjamin und Sluka[1]), so wird man besser tun, auch die Milzschwellung aus der Gruppenbenennung auszuschalten.

Die ersten Beobachtungen dieser Art gehen auf die Jahre 1898 und 1900 zurück, in welchen einerseits Levy[2]) über diesbezügliche Beobachtungen Hayems[3]) und andererseits Minkowski[4]) über eigene Beobachtungen an einer Familie und den Obduktionsbefund bei einem ihrer Mitglieder berichteten. In den Mitteilungen Hayems und Levys sind aber unter der Bezeichnung «Ictère infectieux chronique splenomégalique» noch familiäre und einzelnstehende Fälle miteinander vereinigt und die letztgenannten überwiegen. Aber schon 1900 machten auch A. Gilbert, Castaigne und Lereboullet[5]) auf das in Frankreich häufige Vorkommen harmloser familiärer Gelbfärbung, mit Gallenfarbstoff im Blute und Urobilin im Harn, mit oder ohne Milzschwellung aufmerksam. Während aber die französischen Autoren bis 1902 diese Fälle als hepatogen auffaßten und — Hayem voran — auf eine infektiöse Cholangitis zurückführten, betont schon Minkowski in seiner Beobachtung das vollkommene Fehlen irgendwelcher Veränderungen an Leber und Gallenwegen. Inzwischen sah

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 34.
[2]) Thèse de Paris (Steinheil), 1898.
[3]) Presse méd., 1898.
[4]) 18. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1900.
[5]) Soc. méd. des hôp., 1900, 2 VIII.

Bettmann[1]) einen wahrscheinlich angeborenen, aber nicht familiären Ikterus mit großem Milztumor, bei welchem er zeitweilig (unter Kälteeinwirkung!) Haemoglobin im Blutserum und im Harne nachweisen konnte; er hielt den Prozeß deshalb für eine primäre intermittierende Haemoglobinaemie, während Ikterus und Milztumor als sekundär betrachtet werden. — Dann wurden angeborene und familiäre Ikterusformen durch v. Krannhals[2]) und von Claus und Kalberlah[3]) sowie von Benjamin und Sluka beschrieben.

Die eigentliche Einzelerforschung dieser Erkrankungsformen ist jedoch den französischen Forschern Chauffard[4] und Widal sowie ihren Schülern zu verdanken, deren diesbezügliche Arbeiten hauptsächlich in die Jahre 1907—1909 fallen. Chauffard hat dabei in erster Linie die angeborenen bezw. familiären Ikterusformen studiert, Widal[5]) aber mit seinen Schülern hat außerdem Beobachtungen über erworbenen haemolytischen Ikterus gesammelt, die Erfahrungen Chauffards auf diese Formen angewendet und die Frage studiert, ob die ersteren und die letzteren Typen in ihren wesentlichen Charakteren voneinander zu trennen seien oder nicht. Er kam im allgemeinen zu dem Ergebnis, daß eine so weitgehende Ähnlichkeit, ja Gleichheit der wichtigster Krankheitsgrundlagen und vieler Krankheitserscheinungen bestehe, daß eine grundsätzliche Scheidung zwischen beiden Formen nicht als zulässig erscheine. — Allerdings gibt es manche erworbenen Krankheitsbilder, welche schon sehr von den familiären abweichen und denen wohl eine Sonderstellung zukommen dürfte, aber diese Frage wird heute noch verschieden beantwortet. Jedenfalls stellen die konstitutionellen bezw. familiären Formen in ihrer ganzen Symptomatologie eine in die Augen fallende Einheit dar, während unter den erworbenen Formen die klinischen Verschiedenheiten stark zu Tage treten und die Einheitlichkeit

[1]) Münchner med. Wochenschr., 1900, Nr. 23.

[2]) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 81, Heft 5—6, 1904.

[3]) Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 46.

[4]) Semaine médicale, 1907, 16. I.; Chauffard u. Fiessinger, Soc. des hôp., 1907, 8. II. u. s. w.

[5]) Widal u. Philibert, Gazette des hôp. 1907, 19. 9; Widal, Abrami und Brulé: Presse méd., 1907; Soc. des hôp., 1907; Bulletin de la soc. de biol. 1907; Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, 1908, Nr. 4, u. s. w. —

dieses speziellen Teilbildes stark in Frage stellen. Widal und seine Schüler sprechen denn auch von mehrfachen Entstehungsmöglichkeiten des erworbenen haemolytischen Ikterus und Brulé*) gibt in einer späteren Arbeit schon wieder eine weitgehende Unterteilung dieser Formen.

Vor dem Trennenden sei aber jetzt zuvörderst das Gemeinsame aller Formen von haemolytischem Ikterus hervorgehoben, und ich folge hiebei zunächst der vortrefflichen zusammenfassenden Arbeit von Widal, Abrami und Brulé in den Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, 1908, Heft 4.

Klinisches Bild und Verlauf

1) der familiären Formen,

Das klinisch am meisten in die Augen fallende Symptom ist in allen Fällen natürlich der Ikterus, der ein ganz typischer und allgemeiner ist, in seiner Stärke aber sehr bedeutend wechselt oder doch wechseln kann. Die Schwankungen sind geringere bei den familiären Formen, weitaus größere bei den erworbenen; Ärger, Übermüdung scheinen ihn zu verstärken, große Ruhe, Aufenthalt in Höhenlagen zu verringern. Der Ikterus besteht stets bei vollständig normaler oder sogar auffällig starker Färbung der Stühle; es fehlen unbedingt alle Anhaltspunkte für eine Gallenretention, er muß somit als ein Ikterus durch Pleiochromie erklärt werden. Weiterhin fehlen bei diesen Kranken trotz der oft enorm langen Dauer der Gelbsucht (50 Jahre und darüber) stets alle Erscheinungen einer Gallensäuregiftwirkung: Es ist niemals Hautjucken, niemals Bradykardie, niemals Xanthelasma vorhanden, weder bei den familiären, noch bei den erworbenen Formen. Die Kranken magern auch nicht ab, können vielmehr unter der bloßen Einwirkung von Körperruhe sehr bedeutend an Gewicht zunehmen. Weiterhin ist es kennzeichnend für alle Formen von haemolytischem Ikterus, daß sich nur ganz ausnahmsweise Gallenfarbstoff im Harn findet, regelmäßig dagegen Urobilin und insbesondere Urobilinogen in einer zumeist sehr großen Menge.

Was den Organbefund betrifft, so ist bei allen hiehergehörigen Formen die konstanteste Erscheinung ein Milztumor, insbesondere bei den familiären oder kon-

*) Thèse de Paris, 1909 (160 Seiten!).

stitutionellen Formen; hier ist seine Größe bedeutend und bleibt annähernd konstant, nur in einem einzigen Falle von Benjamin und Sluka fehlt er. Bei den erworbenen Formen ist die Milzschwellung zumeist weniger hervorragend und dabei vor allem mit dem Grade des Leidens außerordentlich wechselnd. Die Leber hingegen ist sowohl bei den erworbenen als insbesondere bei den hereditären Formen zumeist vollkommen unverändert, höchstens mäßig vergrößert, dann aber weich und glatt. Niemals kommt es zu einer Zirrhose bei noch so langer Dauer; recht häufig finden sich Gallenpigmentniederschläge und Pigmentsteine in der Gallenblase. — Ferner besteht bei allen Krankheitsformen eine verschiedengradige Anaemie, welche aber bei den familiären Formen weniger ausgesprochen ist, nur in geringem Grade wechselt, und zwar parallel mit dem Ikterus, und so gut wie nie zu subjektiven Beschwerden führt.

Überhaupt ist der Verlauf der familiären Fälle ein absolut gutartiger, die Kranken sind durchaus leistungsfähig, selbst in schweren Berufen, werden auch achtzig Jahre alt, ja ihre Langlebigkeit scheint mir geradezu auffällig. Sie betrachten ihre Gelbsucht meistenteils nicht als eine Krankheit, sondern etwa als einen «Schönheitsfehler», wie der 81 jährige Großvater in der ikterischen Familie von Benjamin und Sluka. Schließlich sterben diese Leute auch nicht infolge ihrer Krankheit, sondern an anderen Leiden; so der Fall Minkowskis an beiderseitiger Pneumonie und ein neuerer Fall von Gandy und Brulé*) an einem Typhus.

β) bei den erworbenen Formen,

Das klinische Bild und der Krankheitsverlauf bei den erworbenen Formen von haemolytischem Ikterus ist nach den Beobachtungen der genannten französischen Autoren immerhin ein wesentlich verschiedenartiger gegenüber den familiären Formen. Es wurde schon auf den stärkeren Wechsel von Ikterus und Milzschwellung hingewiesen; diesen parallel gehen aber auch sehr bedeutende Schwankungen im Allgemeinbefinden und im Grade der begleitenden Anaemie. Diese ist überhaupt regelmäßig stärker ausgesprochen und zeigt zeitweilig sehr bedeutende Verschlimmerungen, welche so weit gehen können, daß eine gewisse

*) Soc. de biol., 1909.

Ähnlichkeit mit dem Bilde einer ikterischen Perniziosa nicht von der Hand zu weisen ist. Während dieser Verschlimmerungen kommt es auch öfters zu Schmerzen in der Lebergegend, welche auch zu operativen Eingriffen wegen vermeintlich primärer Gallensteine geführt haben, ebenso zu Schmerzen im Bereiche der Milz, welche von einer durch hörbare Reibegeräusche (Fall von Stejskal) sicherstellbaren Perisplenitis herrühren. — Verschlimmerungen und Besserungen setzen oft ganz unvermittelt und plötzlich ein und immer gehen Anaemie, Ikterus und Milzschwellung einander parallel.

3) bei vermittelnden Typen.

Übrigens bestehen auch im klinischen Verlaufe einzelne vermittelnde Formen zwischen dem hereditären und dem erworbenen haemolytischen Ikterus, indem auch Formen der ersteren Art sich hie und da durch Perioden stärkerer Anaemie mit Hinfälligkeit, Herzklopfen und Kurzatmigkeit als wirkliche Krankheit bemerkbar machen. So war es bei einem Falle von Widal und bei einem von Aschenheim*)

Gemeinsame Blutcharaktere:

1) herabgesetzte Erythrozytenresistenz;

Zu diesen klinischen Charakteren kommt nun als ein weiterer ausschlaggebender und im höchsten Grade eigenartiger Befund eine abnorme Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Salzlösungen sowohl als gegenüber normalem menschlichem Blutserum, während Haemolysine oder ihnen in der Wirkung gleichkommende Stoffe im Blutplasma nicht nachgewiesen werden können. Diese kardinale Eigenschaft wurde zunächst von Chauffard für die hereditären beziehungsweise familiären Formen gefunden und seither immer wieder festgestellt, sie wurde von Widal und Philibert und beinahe von allen späteren Untersuchern aber in gleicher Weise auch beim erworbenen haemolytischen Ikterus nachgewiesen, so daß wir in ihr ein Symptom kennen, welches alle diese klinisch oft weit voneinander abweichenden Formen von haemolytischem Ikterus als gemeinsames Band miteinander vereinigt.

Es liegt auf der Hand, daß diese Eigenschaft der Erythrozyten, welche sie als offenbar minderwertig kenn-

*) Münchner med. Wochenschr., 1910, Nr. 24.

zeichnet, beim gleichzeitigen Fehlen abnormer haemolysierender Stoffe im Plasma den Schlüssel für die Pathogenese dieser Fälle liefert und zugleich einen kardinalen Unterschied gegenüber der paroxysmalen Haemoglobinurie und der echten Perniziosa darstellt: denn bei diesen ist die Resistenz der Erythrozyten keinesfalls und während keiner Krankheitsphase herabgesetzt, bei der Perniziosa eher im Gegenteil erhöht; dagegen sind hier im Blutplasma haemolysierende Körper nachweisbar, wenigstens zeitweise und bei geeigneter Versuchsanordnung.

Die Herabsetzung der Resistenz wurde zunächst von Chauffard für das Gesamtblut der an familiärem Ikterus Leidenden festgestellt. Während normales Blut Beginn der Haemolyse in einer 0.42—0.48 prozentigen Kochsalzlösung zeigt, beginnt die Lyse des Blutes derartiger Kranker bereits bei einer Konzentration von 0.52—0.66 % NaCl. Dieser Befund wurde später allseits bestätigt. Widal und seine Mitarbeiter haben aber festgestellt, daß die Resistenzerniedrigung noch stärker hervortritt, wenn man die Erythrozyten vorher von ihrem Plasma (ohne sie zu waschen) befreit. Während z. B. bei einem ihrer Fälle die Lyse mit dem Gesamtblute bei 0.68 % NaCl begann und bei 0.54 % bereits stark war, begann sie bei Verwendung der Erythrozyten allein schon bei 0.82 % und war stark bei 0.66 % NaCl. — Das Blutserum dieser Kranken hemmt also die Lyse genau so wie das normale. Beim erworbenen Ikterus und hie und da auch beim familiären kann aber die Resistenzverminderung relativ geringergradig sein, so daß sie nicht mehr nachweisbar ist, wenn man das Gesamtblut verwendet, dagegen noch hervortritt, wenn man die Erythrozyten allein der Probe unterzieht. Die Resistenzerniedrigung schwankt also, ist bei den konstitutionellen Formen im allgemeinen aber stärker ausgesprochen als bei den erworbenen.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen ist aber sowohl bei den angeborenen als bei den erworbenen Formen unserer Krankheitstypen herabgesetzt nicht nur gegenüber Salzlösungen, sondern auch gegenüber normalem Blutserum und noch viel mehr gegenüber haemolysierenden Seris oder etwa Blutegelextrakt, was übereinstimmend sowohl Chauffard und Fiessinger als Widal und seine Mitarbeiter feststellen konnten.

2) Autoagglutination bei den erworbenen Formen.

Diese Herabsetzung der Erythrozytenresistenz ist sonach das haematologische Kardinalsymptom aller Formen von haemolytischem Ikterus. Widal und seine Schüler haben aber bei den erworbenen Formen noch ein außergewöhnliches Phänomen festgestellt, das sie sonst überhaupt nirgends beobachten konnten: eine Autoagglutination der gewaschenen Erythrozyten durch das eigene Serum. Man braucht nur in einer Uhrschale 10 Tropfen dieses Serums mit 1 Tropfen einer Aufschwemmung der gewaschenen Erythrozyten zusammenzubringen, um sehr bald für das freie Auge sichtbar die Bildung kleiner Klümpchen wahrnehmen zu können, welche sich bei Erschütterungen ihrerseits wieder fest zusammenballen und zu Boden sinken. Später ist diese Erscheinung allerdings nicht ausnahmslos bei allen Krankheitsfällen dieser Art wiedergefunden worden.

Aber auch neben diesen zwei außergewöhnlichen und charakteristischen Erscheinungen weist der morphologische Blutbefund bei allen Formen von haemolytischem Ikterus noch ganz bemerkenswerte Eigenheiten auf.

*

Morphologisches Blutbild der familiären Formen.

Wir wollen da zunächst nur von den familiären Formen sprechen. — Wie schon erwähnt, ist bei ihnen immer ein gewisser Grad von Anaemie vorhanden, aber sie ist eigentlich fast nie hochgradig. Die Erythrozytenzahlen schwanken im allgemeinen zwischen 3 und 4 Millionen oder betragen sogar etwas mehr, nur verhältnismäßig selten aber wesentlich weniger. Hie und da kommen immerhin vorübergehende Verschlimmerungen mit starker Anaemie vor. Widal sah einen Abfall der Erythrozytenzahl bis zu 2 Millionen, Benjamin und Sluka bis zu 1.500.000 und v. Kraunhals bis zu 1 Million. Der Färbeindex pflegt dabei um 1.0 zu schwanken, manchmal ist er etwas niedriger, manchmal etwas höher. — Bemerkenswert scheint es mir, daß sich die Kranken trotz der doch immerhin oft beträchtlichen Verminderung von Erythrozyten und Haemoglobingehalt so durchaus leistungsfähig fühlen. So hat z. B. der 81 jährige Großvater in der ikterischen Familie von Benjamin und Sluka trotz seines Alters bei einer Erythrozytenzahl von 2,900.000 und bei 70% Haemoglobin selbst schwere Berufsarbeit in großer Rüstigkeit ausgeübt.

Hervorgehoben wird fernerhin allgemein, daß stets auch in den Phasen vollkommener Ruhe im Krankheitsbilde der morphologische Blutbefund ganz bedeutende Abnormitäten zeigt, welche darauf hinweisen, daß selbst während dieser Ruhezeiten einerseits ein vermehrter Erythrozytenzerfall, andererseits eine gesteigerte, den vermehrten Verlust annähernd kompensierende Knochenmarktätigkeit stattfindet. Wir haben also gewissermaßen auf beiden Seiten eine Steigerung der physiologischen Vorgänge, welche dann aber zu pathologischen Erscheinungen Anlaß gibt. Halten einander vermehrter Zerfall und gesteigerte Neubildung die Wage, so haben wir einen ideal gleichmäßigen Zustand. Überwiegt die Zerstörung, so kann es zu einem Nachschube, zu einer Verschlimmerung kommen, welche eventuell überhaupt erst den ganzen Zustand als Krankheit empfinden läßt. Die Anaemie wird dann stärker und mit ihr der Ikterus, während bezüglich der Milz Größenschwankungen bei den angeborenen Formen kaum von Belang sind. Überwiegt endlich die Neubildung, so kann es zu einer Besserung des Blutbildes und des Allgemeinzustandes kommen. Der Kampf aber ist immer da, auch in den Zeiten scheinbar vollkommenster Ruhe.

Im morphologischen Blutbilde kennzeichnen sich diese Vorgänge zunächst durch das Bestehen einer Anisozytose, bei welcher aber der durchschnittliche Erythrozytendurchmesser schon nach den Feststellungen von Chauffard und von Vaquez und Giroux*) herabgesetzt ist und vergrößerte Erythrozyten nur ausnahmsweise vorkommen. Außerdem ist regelmäßig Polychromasie vorhanden, welche selbst 20—15% aller Erythrozyten betreffen kann. Ihr entsprechend konnten Widal und seine Mitarbeiter bei postvitaler Färbung eine sehr große Menge basophil granulierter Erythrozyten nachweisen, während sie die Punktierung im fixierten und erst nachträglich gefärbten Präparate stets vermißten.

Wir haben ja schon früher gesehen, daß das Auftreten der feinen Netzwerke und verzweigten oder streifigen Bildungen, die substantia granulo-reticulo-filamentosa, bei der sogenannten postvitalen Färbung nichts weiter ist als eine andere Darstellungsform der Polychromasie, und daß diese

*) Soc. méd. des hôp., 1907, 8-11.

Erscheinung zwar Beziehungen hat zu der im Trockenpräparate darstellbaren basophilen Granulierung, aber nicht mit ihr identisch ist. Jedenfalls ist sie der Ausdruck einer beschleunigten, nicht ganz normalen Erythrozytenregeneration. — Endlich finden sich bei der Mehrzahl der Fälle kernhaltige Erythrozyten und Myelozyten oder Metamyelozyten in geringer Zahl, während etwaiger Verschlimmerungen aber auch in einem ganz beträchtlichen Prozentsatze. — Die Gesamtleukozytenzahlen werden in den vorliegenden Arbeiten leider nicht regelmäßig berücksichtigt; wo sie angegeben sind, erscheinen sie als normal oder etwas herabgesetzt; wesentliche Abweichungen im gegenseitigen Verhältnis der einzelnen Formen werden nicht vermerkt.

Nicht zu vergessen ist, daß das Blutserum dieser Kranken stets eine intensiv braungelbe Farbe hat und eine deutliche Bilirubinreaktion gibt, selbst mit der doch recht unempfindlichen Gmelin'schen Probe. Gallensäuren und gallensaure Salze konnten aber in den Fällen, in welchen daraufhin untersucht wurde, im Blute nicht nachgewiesen werden. — Erwähnt habe ich auch bereits, daß Bettmann unter Kälteeinwirkung auch Haemoglobin im Blutserum nachweisen konnte; ein Gleiches gelang einigemale in geringerer Stärke auch v. Krannhals, während andere Mitglieder seiner ikterischen Familie immer nur Gallenfarbstoff im Blutserum hatten.

Pathol. Anatomie und Pathogenese der familiären Formen.

Bleiben wir jetzt schon gleich bei den familiären Formen des haemolytischen Ikterus und besprechen wir deren Pathologie und Pathogenese zu Ende, soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen.

Leider liegen nur wenige Autopsien vor, die erste von Minkowski. Er fand keinerlei Veränderungen in der Leber, insbesondere kein mechanisches Hindernis für den Gallenabfluß. Die Leber war auch nicht ikterisch, sondern nur etwas bräunlich verfärbt infolge Einlagerung eines braunen Pigmentes ohne Eisenreaktion in die Leberzellen der Läppchenzentren. Die Milz wog über 1 kg, erwies sich aber nur als sehr blutreich und hyperplastisch. Die Nieren waren auffällig braun verfärbt durch massenhafte Einlagerung eines eisenhaltigen Pigmentes in die Epithe-

lien der gewundenen Kanälchen. — Gandy und Brulé[1]) erhoben einen Befund, welcher vollkommen dem später zu beschreibenden histologischen Bilde von Vaquez und Aubertin entspricht. Es fehlte jede Veränderung in der Leber; in der Milz waren die erweiterten Sinus fast blutleer, dagegen die Billroth'schen Stränge außerordentlich stark mit Erythrozyten erfüllt, die Follikel erschienen spärlich. Einzelne myeloide Zellbildungsherde werden auf den die Todesursache bildenden Abdominaltyphus zurückgeführt. Das Knochenmack war auch im Femur in höchstgradiger Aktivität. In der Leber fanden sich Massen von eisenfreiem Pigment; eisenhaltiges war spärlich in der Milz zu finden. — Völlig analog ist der Befund in einem Falle von Paris und Giroux[2]), und sehr ähnlich in zwei Fällen von Guizetti[3]); überall hochaktives Knochenmark, Milztumor mit starker Blutfülle in den Zellsträngen bei schwachgefüllten Sinus, deren Epithelien Guizetti geradezu kubisch fand, Blutpigment in Leber und Milz, intra- und extrazellulär, Erythrozytenphagozytose in der Milz. Mehrmals wurden in der Gallenblase Konkremente gefunden.

Bezüglich der Pathogenese spricht Minkowski die Vermutung aus, daß der Erkrankung «eine besondere Anomalie im Umsatze des Blutpigments — vielleicht als Folge einer primären Veränderung in der Milz — zugrunde liegt. Welcher Art diese Anomalie ist, kann vorläufig noch nicht entschieden werden.» — In ähnlicher Weise hält v. Krannhals den Miltzumor für die primäre Läsion und für die Quelle einer toxischen Schädlichkeit, welche einen vermehrten Erythrozytenzerfall herbeiführt. Einer solchen Auffassung huldigt auch Chauffard und neuerdings Micheli[4]), welch' letzterer eine einfache Steigerung der normalen erythrolytischen Milzfunktion annimmt.

Hiegegen sprechen sich, ebenso wie früher schon Bettmann, besonders Benjamin und Sluka gegen die Annahme aus, daß der Milztumor das Primäre sei, denn dann hätte die Schwellung nicht bei dem einen Falle ihrer

[1]) Soc. méd. des hôp., 1909, 30. Mai.
[2]) Archives des maladies du cœur etc., 1910, Nr. 11.
[3]) Zieglers Beiträge, Bd. 52, 1912.
[4]) Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 36.

Beobachtung vollkommen fehlen können. Sie halten den Milztumor vielmehr für spodogen, für eine der Anaemie und dem Ikterus koordinierte Folge des gesteigerten Erythrozytenzerfalles, welcher durch eine primäre Erkrankung des Blutes zu erklären ist. — Die meisten neueren Autoren schließen sich diesem Gedankengange an, ohne daß aber bisher neue Tatsachen beigebracht worden wären. Fast alle sind auch der Meinung, daß der Ikterus seinerseits durch Vermittlung der Leber entstehe, indem ein Teil der pleiochromen Galle in die Blutbahn resorbiert wird, trotz Fehlens ein s direkten Abflußhindernisses. Fleckseder*) ist geneigt, für diese abnorm haemotrope Richtung der Gallenausscheidung neben herabgesetzter Erythrozytenresistenz noch eine enterogene Leberschädigung zu fordern.

Nur Widal und seine Mitarbeiter sind gerade in dieser Hinsicht anderer Anschauung und entwickeln in geistreicher Weise einen Gedankengang, welcher die Frage aufwirft, ob überhaupt die Leberfunktion notwendig ist, um die Anwesenheit von Gallenfarbstoff im Blutplasma und den Ikterus zu erklären. Sie weisen darauf hin, daß sich in alten Blutungsherden ohne jede Mitwirkung der Leber aus Blutfarbstoff Bilirubin bilde, denn das Haematoidin, das man in diesen Herden früher fand, sei neuerdings als identisch mit dem Bilirubin erkannt worden; ebenso sei im Lumbalpunktate bei Hirnblutung von Sabrazès und Muratet**) Urobilin nachgewiesen worden und Froin habe neuerdings in haemorrhagischen Ergüssen der Meningen und der Pleuren den Übergang von Haemoglobin in Gallenfarbstoff ohne Vermittlung der Leber feststellen können. Die Möglichkeit eines solchen Überganges ist also auch für das Blutplasma nicht von der Hand zu weisen, und unseren Autoren scheint für eine solche Annahme insbesondere der Umstand zu sprechen, daß eine reine Gallenfarbstoffüberladung vorliegt, ohne Nachweisbarkeit von Gallensäuren oder deren Salzen und ohne jede Giftwirkung solcher Stoffe trotz dezennienlanger Krankheitsdauer. Es kann sich auch nicht um eine Angewöhnung an diese Giftstoffe, gewissermaßen um eine Immunisierung gegen sie handeln, denn das klinische und haematologische Bild ist ein vollkommen anderes.

*) Wiener Gesellsch. f. innere Mediz., 1910; Beiblatt Nr. 6 der Mitteilungen.
**) Soc. de biol., 1903.

als es bei derartigen Vorgängen, z. B. im Verlaufe der Hanot'schen Zirrhose gefunden wird. Hier besteht keine Anaemie, eher die Neigung zu erhöhten Zahlen, keine herabgesetzte, sondern eher eine erhöhte Erythrozytenresistenz, keine Anisozytose mit durchschnittlicher Erythrozytenverkleinerung, keine Poikilozytose und Polychromasie, sondern eher eine leichte Erythrozytenvergrößerung ohne andere Erscheinungen. Und dabei weisen auch die Fälle von Hanot'scher Zirrhose klinisch die Zeichen einer chronischen Gallensäureintoxikation wenigstens teilweise auf, z. B. quälendes Hautjucken. Die auch beim haemolytischen Ikterus manchmal beobachtete Pleiochromie der Galle läßt sich aber auch als sekundäre Erscheinung erklären, da in die Blutbahn gebrachtes Bilirubin größtenteils durch die Galle ausgeschieden wird. — Dem von H a y e m gegen ihre Hypothese gemachten Einwande, daß doch bei der paroxysmalen Haemoglobinurie niemals oder fast niemals ein Ikterus entstehe, begegnen die Autoren durch die Behauptung, daß der Übergang von Haemoglobin in Bilirubin sich nur sehr langsam vollziehen könne, daß aber bei der paroxysmalen Haemoglobinurie nur eine ganz außerordentlich flüchtige Haemoglobinaemie bestehe, die sogleich durch Ausscheidung des Blutfarbstoffes seitens der Nieren verschwindet; nach schweren Anfällen kann aber ebenfalls ein leichter Ikterus folgen.

Ich möchte da nur auf der anderen Seite die Frage aufwerfen, warum beim familiären haemolytischen Ikterus gar so selten Haemoglobin im Blutplasma gefunden wurde, wenn innerhalb des Kreislaufes seine Umwandlung in Bilirubin fortwährend und in sehr langsamem Tempo erfolgen soll? Immerhin ist die von W i d a l aufgerollte Frage noch als in Schwebe befindlich zu betrachten, obgleich auch fast alle neueren Autoren an der älteren Annahme von der hepatogenen Entstehung des im Blute kreisenden Gallenfarbstoffes festgehalten haben.

Für die Entstehung der krankhaften Resistenzverminderung der Erythrozyten beim familiären Ikterus gibt es bisher keinerlei anerkannte Erklärung, nur Hypothesen. W i d a l und seine Mitarbeiter sprechen von einer vererbbaren Minderwertigkeit (Dystrophie) der Erythrozyten, gewissermaßen als einer Degenerationserscheinung. M i c h e l i betrachtet die Residenzverminderung als Folge einer Mark-

schädigung durch die erythrolytische Überfunktion der Milz, die ja auch ohne Vergrößerung des Organes bestehen könne. Einen Beweis dafür sieht er in dem rapiden Verschwinden aller Blutanomalien in seinem Falle allerdings erworbener Erkrankung nach gelungener Splenektomie. — Ich komme auf die hier geworfenen Fragen in einem späteren Kapitel noch ausführlicher zurück.

Prognose der familiären Formen.

Die Prognose der familiären Formen wird als eine durchaus gute bezeichnet. Wohl sind die Erkrankungsfälle, die sich bei einzelnen Mitgliedern mehrerer Generationen derselber Familie vorzufinden pflegen, während in allen Generationen andere Familienmitglieder vollkommen frei bleiben, manchmal in den verschiedenen Generationen von verschiedener Stärke; aber zum Tode hat eine solche Erkrankung noch niemals geführt, sie scheint auch die Lebensdauer nicht zu verkürzen und selbst die Widerstandskraft gegenüber Erkrankungen kaum merklich herabzusetzen.

Bedeutungsvoll erscheint es mir jedoch, daß auch diese im allgemeinen so gut verlaufenden Krankheitstypen gewisse Beziehungen zu perniziosaartigen Anaemien ohne Ikterus aufweisen, wie aus einer Beobachtung von Chauffard und Troisier*) hervorgeht. Sie hatten Gelegenheit in einer Familie Mutter und Sohn zu untersuchen, die erstere mit einem vollentwickelten haemolytischen Ikterus und Milzschwellung, den Sohn aber ohne Ikterus, jedoch mit ausgesprochener Milzschwellung und beträchtlicher Anaemie, wobei das Blut alle Charaktere wie beim haemolytischen Ikterus erkennen ließ: Resistenzverminderung der Erythrozyten, Anisozytose mit Neigung zur Verkleinerung und reichliche postvital färbbare Erythrozytengranulation. Ebenso bestand Urobilinurie, nur die Hautfärbung fehlte zum vollkommenen Bilde. Die Autoren erklären den Sohn sonach für einen Haemolytiker im Stadium der Kompensation durch Ausscheidung einer pleiochromen Galle.

Behandlung der familiären Formen.

In therapeutischer Hinsicht hat sich jedes gegen den Ikterus oder etwa gegen eine vermeintliche Lebererkrankung gerichtete Verfahren als vollkommen wirkungslos erwiesen. Ebenso haben Chauffard und Widal von Arsenbehandlung und medullärer Opotherapie keinerlei Erfolg

*) Soc. méd. des hôp., 1909, 19. 2.

gesehen. Widal und seine Mitarbeiter berichten aber von einer vorübergehenden günstigen Beeinflussung eines Falles, was den Grad der an sich nicht schweren Anaemie betrifft, durch Darreichung von Ferrum oxalicum oxydulatum.

Übersehen wir alles bisher Gesagte, so erscheint uns der familiäre und lebenslängliche haemolytische Ikterus als eine gutartige, geradezu harmlose Erkrankungsform, welche sich durch ihre während des ganzen Lebens mit nur geringen Schwankungen vollkommen gleichartig andauernden klinischen Erscheinungen und durch die eigenartigen Blutbefunde vollkommen klar kennzeichnet und durch beides gegenüber allen andersartigen Erkrankungen, mögen diese auch einzelne Erscheinungen in ähnlicher Form aufweisen, leicht abgrenzbar ist. Wir dürfen in ihm also wirklich einen einheitlichen Krankheitstypus erblicken.

Differenzialdiagnose:

Der Differentialdiagnose wegen möchte ich zunächst nur mit wenigen Worten auf einen in klinischer Hinsicht sehr ähnlichen Typus von familiärer Cholaemie hinweisen, welchen Gilbert[1]) mit seinen Schülern beschrieben hat. Auch hier ist das Hauptsymptom ein entweder seit Geburt bestehender oder erst später auftretender und fortdauernder leichtgradiger Ikterus ohne Gallenfarbstoffausscheidung durch den Harn, bei geringer Milzschwellung. Aber mögen auch die sonstigen klinischen Zeichen noch so ähnliche sein, durch den Blutbefund unterscheiden sich diese Fälle ebenso wie alle anderen Ikterusformen von dem haemolytischen Ikterus: Es fehlt nicht nur die Resistenzverminderung der Erythrozyten, sondern es fehlt auch jedes Zeichen einer Anaemie. Hier kann also nur die Blutuntersuchung zur Unterscheidung führen.

1) gegenüber der Cholémie familiale von Gilbert,

Weiterhin muß ich noch auf einen anderen Typus chronischer Milzschwellung mit Hautpigmentierung zu sprechen kommen, welcher zuerst von Gaucher als «Splenomégalie primitive» beschrieben wurde[2]), dann außerhalb Frankreichs namentlich in Amerika Beachtung fand infolge der Arbeiten von Bovaird[3]) und Brill[4]), und der in Deutschland besonders durch Schlagenhaufers Arbeit[5])

2) gegenüber der Splenomegalie Type Gaucher.

[1]) Bull. de la soc. méd. des hôp. 1907. 15. 11.
[2]) Thèse de Paris. 1882.
[3]) Americ. Journ. of the med. Sciences, 1900.
[4]) Ebenda. 1901 und 1905.
[5]) Virchows Archiv. Bd. 187.

bekannt wurde. — Auch hier handelt es sich um eine familiär auftretende Erkrankung, welche schon in früher Kindheit zu beginnen pflegt und sich in erster Linie durch einen sehr großen chronischen Milztumor auszeichnet. Die Krankheit kommt aber meist nur in einer Generation, hauptsächlich beim weiblichen Geschlechte vor und endigt tödlich, wenn auch ihre Dauer 13—39 Jahre und darüber betragen kann, ohne daß besondere Krankheitserscheinungen zu bestehen brauchen. — Auch bei dieser Erkrankung kommt eine mehr fleckige, schmutzig-bräunliche Pigmentierung namentlich im Gesichte vor, wirklicher Ikterus fehlt aber vollkommen. Weiterhin besteht zumeist eine ganz bedeutende Vergrößerung der Leber, mitunter sind Drüsenschwellungen nachweisbar.

Die Autopsien ergaben in allen Fällen eine von dem Befunde beim haemolytischen Ikterus abweichende außerordentlich charakteristische Veränderung: Es handelt sich um multiple Knotenbildungen von einem ganz eigenartigen histologischen Charakter, welcher fast genau dem Typus der später zu besprechenden Granulome des lymphatischen Systemes entspricht, mit riesig großen, polymorphen, endothelioiden oder epithelioiden Zellen, welche man ursprünglich für Endothelien hielt, so daß man irrtümlicherweise von einem primären Milzendotheliom sprach. Schlagenhaufer besonders hat überzeugend nachgewiesen, daß es sich überhaupt nicht um eine isolierte Erkrankung der Milz handelt, sondern um eine «Systemerkrankung des lymphatisch-haematopoetischen Apparates», da gleiche Veränderungen auch in der Leber, den verschiedenen Lymphknoten und im Knochenmark beobachtet werden. In Schlagenhaufers Falle handelte es sich um eine wohl zweifellos tuberkulöse Genese des Granuloms und es waren auch charakteristische tuberkulöse Veränderungen zu finden; in anderen Fällen wurde ein solcher Nachweis nicht erbracht. Auch hierin bestätigt sich die Analogie, wenn nicht die volle Identität mit den erwähnten Granulomen. — Durch den anatomischen und histologischen Befund sind ja diese Fälle in autopsia stets spielend vom haemolytischen Ikterus zu trennen, aber auch klinisch wird die Unterscheidung nach den gegebenen Merkmalen wohl kaum jemals schwierig werden.

*

Klinik und Pathologie der erworbenen Formen.

Damit glaube ich Sie über alle belangreichen Charaktere des familiären haemolytischen Ikterus unterrichtet zu haben und möchte mich sonach jetzt der Pathologie und Klinik jener Krankheitsformen zuwenden, welche unter dem Namen «erworbener haemolytischer Ikterus» zusammengefaßt zu werden pflegen.

1) Pathologische Anatomie.

Da aber die klinischen Bilder durchaus nicht einheitlich sind, will ich nicht von ihnen ausgehen, sondern von den anatomischen Beobachtungen, welche darüber bisher vorliegen. Auch sie sind noch sehr spärlich, aber sie stimmen so gut überein, daß wir ihnen größere Bedeutung beilegen müssen. Es liegen uns nämlich bisher auch nur vereinzelte Autopsien und genaue histologische Untersuchungen vor, eine z. B. von dem durch Vaquez und Giroux klinisch beschriebenen Falle und eine von Oettinger*).

Bei dem ersteren Falle, der von Vaquez und Aubertin genau histologisch untersucht wurde**), fanden sich folgende Veränderungen: Die durch Exstirpation gewonnene Milz wog 850 g, war bräunlichrot und ließ mit freiem Auge keine Malpighi'schen Follikel erkennen. Mikroskopisch fand sich eine enorme Blutüberfüllung, welche allein die Vergrößerung hervorgebracht hatte. Die Follikel sind spärlich und vollkommen normal, keine myeloide Umwandlung in der Pulpa. Diese zeigt in den Billroth'schen extrakapillären Zellsträngen eine ganz außerordentliche Überfüllung mit Erythrozyten, welche zumeist normal aussehen, während Leukozyten äußerst selten sind. Die Blutsinus (Kapillarräume) sind viel weniger mit Blut gefüllt und enthalten mehr Leukozyten, in ihren Endothelien ist aber sehr gewöhnlich eisenhaltiges Pigment in großer Menge abgelagert. Es besteht weder eine Bindegewebsvermehrung, noch sonst eine wesentliche histologische Veränderung. — Die Kranke starb zwei Tage nach der Milzexstirpation und jetzt konnten auch die übrigen Organe anatomisch untersucht werden. Die Leber war normalgroß und erwies sich als enorm mit eisenhaltigem Pigment überladen, am meisten die Leberzellen in den periportalen Randpartien der Acini: sie zeigte aber weder eine Spur von Cholangitis, noch eine Zirrhose. Das Rippen-

*) Soc. méd. des hôp., 1908, 3. 10.

**) Soc. méd. des hôpitaux, 8. Nov. 1907 und Archives des maladies du cœur etc., Bd. I, Nr. 10, 1908.

mark zeigte sich stark gerötet und äußerst lebhaft funktionierend; die Nieren wiesen nur geringe Siderose auf; die übrigen Organbefunde sind belanglos.

In der Beobachtung von Oettinger findet sich dasselbe Bild mit kaum bemerkenswerten Änderungen wieder: in der etwas kleineren Milz wieder enorme Überfüllung der extrakapillären Stränge, während die Kapillarsinus geradezu blutarm erscheinen; das Rippenmark ist superaktiv, Leber und Nieren sind bis auf enorme Siderose unverändert. — Ein gleiches Bild zeigen 2—3 neue Beobachtungen.

Vaquez und Aubertin schließen nach ihren Befunden auf eine übermäßige Gallenbildung seitens der Leber, in welcher sie die eigentliche Ursache des Ikterus sehen: Primär ist zwar der gesteigerte Erythrozytenzerfall, aber erst die infolgedessen entstehende übermäßige Gallenproduktion aus dem der Leber von der Milz her zugeführten eisenhaltigen Blutpigment führt zur Aufnahme von Gallenfarbstoff ins Blut und zum Ikterus. Für eine primär-haemolysierende Rolle der Milz konnten die Autoren auch durch einen Tierversuch keinen positiven Anhaltspunkt gewinnen. Dementsprechend halten auch sie die aus unbekannter Ursache erfolgende Schädigung der Erythrozyten und deren gesteigerten Untergang für das Primäre und die Veränderungen in Milz und Leber für Folgezustände dieser primären Schädigung, während das Knochenmark eine kompensatorische Hyperplasie und gesteigerte Aktivität zeigt.

2) Anschauungen über Pathogenese und Ätiologie.

Was nun die Natur dieser unbekannten Schädlichkeit betrifft, welche die primäre Resistenzverminderung der Erythrozyten hervorruft, und den Vorgang, welcher weiterhin zur gesteigerten Erythrozytenzerstörung führt, so bleibt die gleiche Unklarheit bestehen, welche wir schon beim familiären haemolytischen Ikterus kennen gelernt haben. Doch dürfte hier eine angeborene Minderwertigkeit des erythroblastischen Markapparates und der von ihm gelieferten Erythrozyten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nur für die isolierten konstitutionellen Fälle, welche ähnlich wie die familiären in früher Jugend beginnen und sich das ganze Leben hindurch fortziehen, in Betracht kommen, viel weniger aber für andere Formen, welche mehr transitorisch im späteren Lebensalter zur Beobachtung kommen bei Menschen, die anscheinend zwar oftmals

hypoplastisch oder lymphatisch, aber bis dahin wenigstens blutgesund waren. Über die klinische Verschiedenheit dieser Krankheitsbilder untereinander werden wir ja gleich weiter zu sprechen haben. Hier möchte ich nur zunächst hervorheben, daß bisher bei allen in letzter Zeit veröffentlichten Fällen von erworbenem haemolytischem Ikterus eine Resistenzverminderung während der Krankheitsattacken beobachtet wurde, daß sie aber A s c h e n h e i m *) während der Perioden ausgesprochener Besserung selbst bei einem in frühester Kindheit einsetzenden und immer wieder rezidivierenden Falle vermißt hat, bei welchem doch gerade seines ganzen Verlaufes wegen die Annahme einer konstitutionellen Grundlage äußerst nahe liegt.

Schon W i d a l und seine Mitarbeiter nehmen auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen für den erworbenen haemolytischen Ikterus eine t o x i s c h e Ursache als wahrscheinlich an, welche sowohl endo- als exogenen Ursprunges sein könnte. Entweder wirke das haemolytische Agens außerordentlich langsam ein, oder es sei vielleicht an die Erythrozyten selbst gebunden, wodurch sich die haemolytische Inaktivität des betreffenden Blutplasmas ebenso erklären würde wie etwa bei experimenteller Toluylendiaminvergiftung, bei welcher sie übrigens ebenfalls eine ausgesprochene Resistenzverminderung der Erythrozyten feststellen konnten, die mit dem Rückgang aller übrigen Erscheinungen der Vergiftung wieder verschwand.

Jedenfalls aber spielt hier ererbte oder erworbene Syphilis, wie die Autoren gegenüber H a y e m **) betonen, im Gegensatze zur paroxysmalen Haemoglobinurie gar keine Rolle; die Autoren waren auch nicht imstande, während der Nachschübe im Blute irgendwelche Bakterien nachzuweisen, sie fanden weder Parasiten noch deren Eier in den Faezes, auch keine abnorme Darmflora. — B a n t i sowohl als M i c h e l i nehmen an, daß die Milz das erythrolytische Agens liefere, und auch andere Noxen werden angeschuldigt. Gerade das eben erwähnte Vorkommen der Resistenzverminderung der Erythrozyten unter dem Einflusse einer Toluylendiaminvergiftung und anscheinend auch unter dem Einflusse andersartiger Gift-

*) Fol. haemat. Archiv, Bd. 10. 1911.
**) Soc. méd. des hôp., 1908, 24. I.

wirkung, z. B. einer Narkose, scheint mir deshalb von Belang zu sein, weil es auf die sehr verschiedenartige Genese der Resistenzverminderung hinweist und uns solchermaßen davor warnt, diesen Befund allzuhoch einzuschätzen und auf ihn allein bauend, aber im Widerspruche mit klinischen Tatsachen ohneweiters eine Wesenseinheit zwischen den familiären und allen erworbenen Formen von haemolytischem Ikterus anzunehmen.

3) Klinisches Bild und Verlauf.

Denn aufrichtig gesagt, der klinische Verlauf der Fälle der letzteren Art hat manchmal doch nur mehr eine entfernte Ähnlichkeit mit dem oben geschilderten Bilde der familiären Erkrankung, wenigstens bei jenen Formen, bei welchen der Ikterus gegenüber der bestehenden Anaemie mehr oder weniger in den Hintergrund tritt.

Immerhin rechtfertigen wenigstens die zuerst beschriebenen Fälle noch die Bezeichnung haemolytischer Ikterus insoferne, als der Ikterus doch eine durch Jahre fortbestehende und die für den Laien sowohl wie für den Arzt zunächst in die Augen springende Erscheinung darstellt. Dies gilt vor allem von den ersten zwei Beobachtungen Widals und seiner Mitarbeiter. In beiden Fällen bestand der Ikterus schon jahrelang und in beiden Fällen war früher schon ein chirurgischer Eingriff an den Gallenwegen gemacht worden; in dem einen Falle wegen Schmerzen in der Gallenblasengegend, welche den Verdacht einer Steinerkrankung erweckten, in dem anderen Falle ohne eine eigentlich ersichtliche Indikation, in beiden Fällen natürlich erfolglos, da es sich ja nicht um einen Retentionsikterus handelte. In beiden Fällen schwankte der Ikterus gleichsinnig mit der bestehenden Anaemie und mit der Milzschwellung, die übrigens stets, auch während der Nachschübe viel geringer ist als bei den familiären Formen. — Die Verschlimmerungen treten ohne jede sichtbare Ursache ein, bestehen in einer rapiden Steigerung des Ikterus und der Anaemie mit Hinfälligkeit und Kurzatmigkeit und mit schmerzhafter Anschwellung der Milz; sie gehen eben so rasch und scheinbar unmotiviert zurück. Besonders bei dem zweiten Falle waren die anaemischen Erscheinungen während dieser Nachschübe außerordentlich schwere; die Erythrozytenzahl sank von ursprünglich 2,340.000 bis auf 850.000, der Färbeindex stieg dabei bis über 1.0 an, es fanden sich bedeutende Aniso-

zytose, bis zu 15% Erythroblasten und bis zu 3% Myelozyten sowie starke Vermehrung der Plättchen. Dann blieb der Zustand mehrere Monate lang schlecht, die Erythrozytenzahl unter 3 Millionen, um sich schließlich unter Ruhe und Eisenbehandlung wieder ganz hochgradig zu bessern, so daß die Erythrozytenzahl um 5 Millionen schwankte und selbst bis zu 5,610.000 anstieg, während der Haemoglobingehalt sich bis zu 90% erhob.

Diese Menschen sind also wirklich schwer kank und fühlen sich auch so, ganz im Gegensatze zu den familiär Ikterischen; immerhin aber hat doch der Verlauf, wenn er auch stürmischer ist und größere Ausschläge in den Schwankungen aufweist, den gleichen Charakter, und trotz aller schweren Erscheinungen fehlt die Tendenz zu unaufhaltsamem Fortschreiten; auch die schweren Fälle verlaufen also verhältnismäßig gutartig.

Aber schon die beiden weiteren Beobachtungen von Widal und seinen Schülern zeigen andere Charaktere.

Der dritte Fall war von Fieber, Nasenbluten, Ödemen, Herzgeräuschen und Leberschwellung während der ersten und von Aszites, der operiert werden mußte, bei der zweiten Verschlimmerung begleitet, um erst dann in ein mehr gleichmäßiges Fahrwasser zu gelangen. Der vierte Fall endlich entwickelte sich ohne ersichtliche Ursache wie ein langedauernder katarrhalischer Ikterus mit Leber- und Milzschwellung, aber ohne Entfärbung der Stühle, verband sich mit deutlicher Anaemie und heilte nach drei Monaten vollkommen und definitiv, wobei auch Leber und Milz wieder zur Norm zurückgingen. — Im Blutbilde wiesen auch diese Fälle die früher im allgemeinen skizzierten Eigenschaften auf, also die Resistenzverminderung und die Autoagglutination der Erythrozyten, eine deutliche Anaemie wechselnden Grades mit Anisozytose, Polychromasie, postvital färbbaren granulierten Erythrozyten, Normoblasten und Myelozyten. Dabei häufig leichte Leukozytose. — Wenigstens ist aber außer dem Blutbilde hier der Ikterus auch noch ein konstantes Symptom.

b) Gruppierung:

Seit diesen ersten Mitteilungen über erworbenen haemolytischen Ikterus sind aber in nicht unbeträchtlicher Zahl

α) Konstitutionelle Formen;

neue derartige Fälle beobachtet worden; eine Reihe von ihnen schließt sich auch wirklich ziemlich enge an das ge-

gebene Originalbild an, andere aber weichen bedeutend ab, auch in kardinalen Eigenschaften. Ich möchte deshalb den Versuch machen, die klinisch einander nahestehenden Formen in kleine Gruppen zu ordnen, um so wenigstens vorläufig eben von klinischem Standpunkte aus ein wenig Ordnung in das Chaos zu bringen.

Zunächst möchte ich einige Fälle als erste Gruppe zusammenfassen, bei welchen gewissermaßen ein konstitutioneller Zustand vorzuliegen scheint, dem familiären Krankheitsbilde ähnlich, aber meist von etwas größerer Unregelmäßigkeit im Verlaufe und eben ohne familiären Anhang. Hieher gehören die schon erwähnten Fälle von Gandy und Brulé und von Aschenheim, außerdem ein Fall von Renaux*), der allerdings als «kongenital» bezeichnet wird, obwohl er anscheinend nicht einer ikterischen Familie entstammt und erst mit 9 Jahren begann. Der Kranke kam wegen eines akuteren und stärkeren Nachschubes seines chronischen Leidens in Behandlung. — Sehr interessant gestaltet sich der Fall von Aschenheim, welcher ein sehr genau beobachtetes Arztenskind betrifft. Seine Mutter hat Neigung zu subkutanen Blutungen, die Geschwister weisen Zeichen exsudativer Diathese auf. Das Kind selbst wurde mit 2½ Jahren auffällig blaß, bekam bald darnach «im Anschlusse an eine Erkältung» einen Ikterus mit Leibschmerzen und ist seither immer in leichtem Grade, besonders an den Skleren ikterisch. Häufig bestehen stinkende Entleerungen. Im Laufe der Jahre von 1901—1908 traten 7 schwere und eine Reihe leichterer Anfälle auf, welche sich in ihren schweren Formen durch Schüttelfrost, Fieber von remittierendem Charakter, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und stark gesteigerten Ikterus auszeichnen, verbunden mit raschem Anschwellen der Milz, die dabei schmerzhaft wird, mitunter auch mit vorübergehender Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Halslymphdrüsen. Ganz kleine Attacken mit leichtem Fieber, etwas stärkerem Ikterus, leichtem Unwohlbefinden treten beinahe jeden Monat auf; Erregungen und Anstrengungen wirken begünstigend. Der Stuhl ist nie entfärbt, im Harn nie Eiweiß und Zucker oder Gallenfarbstoff, auch wiederholt kein Urobilin. Die Milz ist stets geschwollen, reicht

*) Journ. méd. de Bruxelles, Ref. Fol. haemat., Bd. 9. H. 3. 1910.

gewöhnlich bis zur Nabelhorizontalen herab und hat im Laufe der Jahre an durchschnittlicher Größe und Härte zugenommen, während die Stärke der Anfälle im Abnehmen begriffen ist und sich das Allgemeinbefinden hebt. Die Leber ist nur geringfügig vergrößert. — Im Blute besteht während des ganzen Verlaufes mäßiggradige Anaemie; Haemoglobin zumeist zwischen 50 und 60%, Anisozytose geringen Grades ohne Extreme, sehr wenig oder gar keine Poikilozytose und Polychromasie, nur vereinzelte Normoblasten. Die Erythrozytenresistenz wurde nur im letzten (relativ guten) Stadium geprüft und nicht herabgesetzt gefunden. Trotzdem ist Aschenheim der Meinung, daß der Fall als haemolytischer Ikterus aufzufassen sei, dem eine wahrscheinlich enterogene toxische Schädlichkeit zugrunde liege, und ich muß ihm zustimmen, denn es würde ja genügen, wenn zur Zeit einer stärkeren Giftwirkung durch diese eine Resistenzverminderung der Erythrozyten herbeigeführt wird.

b) später einsetzende chronisch-rekurrierende Formen;

Dieser Gruppe anscheinend hauptsächlich konstitutioneller, aber nicht familiärer Formen des haemolytischen Ikterus schließen sich als zweite Gruppe Fälle an, bei welchen zwar auch oftmals hypoplastisch-lymphatische Konstitution gefunden wird, das Leiden selbst aber erst in späteren Jahren, meist um die Pubertätszeit oder in den Zwanzigerjahren im Anschlusse an irgend eine Schädigung, welche sonst von so bedeutungsvollen Folgen nicht begleitet zu sein pflegt, in die Erscheinung tritt, um dann durch Jahre in wechselnder Stärke und mit bedeutenden Schwankungen namentlich der Anaemie fortzubestehen. Als auslösende Ursache werden hie und da starker Blutverlust oder unklare gastro-intestinale Störungen angegeben, in anderen Fällen fehlt jeder Anlaß. Dieser Gruppe gehören die ersten drei angeführten Beobachtungen von Widal an, ferner von den schon zitierten Fällen jener von Vaquez und Giroux, der von Fleckseder, welcher zu Beginn der Beobachtung eine merkliche Eosinophilie aufwies, sowie die beiden Fälle v. Stejskals*), von denen der erste nicht nur dadurch, daß er schon vor Chauffards Veröffentlichungen auf die Resistenz der Erythrozyten untersucht wurde, sondern auch klinisch in mancher Hinsicht bemerkenswert

*) Wiener klin. Wochenschr., 1909, Nr. 19.

ist. Es handelte sich um ein etwas hypoplastisches Mädchen, das mit 14 Jahren ziemlich plötzlich ohne Veranlassung unter Erscheinungen von Anaemie und geringer Gelbsucht erkrankte, sich dann nach einigen Monaten erholte, ein halbes Jahr später einen leichten, flüchtigen Nachschub angeblich ohne Gelbsucht bekam, darnach wieder blühend aussah, offenbar ohne jede Gelbsucht, um erst 1½ Jahre später an einem schweren Nachschub neuerlich zu erkranken, welcher sie jetzt ins Spital führte. Schwere Anaemie mit mehrmaligen Schwankungen. Die stärksten Nachschübe traten unter hohem Fieber, mit Somnolenz, ja Koma ein, unter Vergrößerung des Milztumors mit reibender Perisplenitis, unter rapider Steigerung der Gelbsucht. Stets gut gefärbter Stuhl, im Harn nur Urobilin. Tiefste Erythrozytenzahl 864.000, Haemoglobin 32%, Färbeindex sonach anscheinend 1.7 (Plasmafärbung!), Leukozytenzahl 6.500. Ziemlich viel Normoblasten und reichlich Polychromasie, keine Megaloblasten; wenig Plasmazellen und Myelozyten. Konstant eine im Grade wechselnde Resistenzverminderung der Erythrozyten. Dann wieder rasche Besserung und neue Verschlimmerung. Trotzdem konnte die Kranke wieder für 1½ Jahre das Spital verlassen, war zeitweilig arbeitsfähig, nur spurweise ikterisch, hatte nur geringe Verschlimmerungen zu bestehen. Dann neuerlich schwerere Verschlimmerungen und während des nun folgenden zweiten Spitalsaufenthaltes rapider Anstieg des Ikterus unter hohem Fieber und Sopor. Diesmal im Urin Gallenfarbstoff, Stuhl aber normal gefärbt. Im Erbrochenen freie Salzsäure vorhanden. Thrombose der rechten Arteria tibialis postica! Trotz der schweren Erscheinungen wieder rapide Rückbildung bis zu 4 Millionen Erythrozyten und 86% Haemoglobin bei 7800 Leukozyten. Ikterus fast verschwunden, die Milz viel kleiner geworden. Die Resistenzverminderung der Erythrozyten ist jetzt nur mehr bei Anaemisierung des Armes, aus welchem das Blut entnommen wird, nachweisbar. Damit schließt die Beobachtung.

Ebenso interessant gestaltet sich ein Fall von S u r m o n t, D e h o n und D u b u s *). Eine 24jährige Frau bekam nach ihrer zweiten Entbindung stärkere Blutungen, war darnach leicht ikterisch und anaemisch und blieb so bei-

*) Echo méd. du Nord, 1910, Ref. Fol. haemat., Bd. 10, Heft 4.

nahe 10 Jahre. Dann Steigerung des Ikterus und der Anaemie: Leber etwas vergrößert, Milz nicht tastbar, aber perkutorisch vergrößert. Erythrozyten 1,364.000, Haemoglobin 14%, Leukozyten 4700, ziemlich zahlreiche Kernhaltige. Stuhl gut gefärbt, im Harn Urobilin, im Blutplasma Gallenfarbstoff. Erythrozytenresistenz kaum verändert, nur die vollständige Lyse tritt schon bei einer Konzentration der Kochsalzlösung von 0.40—0.36% ein. Auf eine Injektion von 7 cm³ eines «haematopoetischen» Kaninchenserums aber erfolgt ein rapider Erythrozytensturz auf 899.000, der Ikterus verstärkt sich, die Leber schwillt an. — Es war also gerade die dem üblichen Effekt entgegengesetzte Wirkung des eingespritzten Kaninchenserums eingetreten, und darin sehen die Autoren einen Beweis für die in vivo tatsächlich herabgesetzte Erythrozytenresistenz. Bemerkenswert ist auch, daß jeder Versuch einer Arsen- oder Eisenbehandlung mit einer Steigerung des Ikterus beantwortet wurde. Die Anaemie blieb in hohem Grade bestehen, trotzdem aber lebte die Kranke noch nach 1½ Jahren.

Diese beiden letztangeführten Fälle von haemolytischem Ikterus unterscheiden sich von den sonst unter diesem Namen beschriebenen Krankheitszuständen ebenso wie jener von Aschenheim in der konstitutionellen Gruppe durch das starke Zurücktreten des Ikterus in den sehr langedauernden Zeiten der Besserung gegenüber dem herrschenden Hervortreten der Anaemie, welche zwar ebenso wie in der ähnlichen Beobachtung Widals die Zahlenverhältnisse, nicht aber die morphologischen Befunde wie bei einer Perniziosa erkennen läßt. — In solchen Fällen gibt der Name «haemolytischer Ikterus» schon gar keine rechte Kennzeichnung des Krankheitsbildes mehr, das viel besser als «haemolytische Anaemie mit Ikterus» bezeichnet werden sollte.

c) kurzdauernde Formen;

Eine dritte Gruppe kryptogenetischer Formen von haemolytischem Ikterus zeichnet sich durch ziemlich raschen Beginn, mittlere Stärke und relativ rasche und vollkommene Heilung innerhalb einiger Monate oder doch eines Jahres aus. Diesen Typus vertritt der vierte Fall von Widal. Vielleicht schließen sich hier auch einzelne seltene Formen von akuter haemolytischer Anaemie mit Ikterus an, die in kürzester Zeit unter schweren Erscheinungen tödlich enden. Ich habe einen solchen Fall, den ich bei anderer

Gelegenheit noch anführen werde, selbst gesehen, leider nur flüchtig als Konsiliarius; ich kann deshalb über seine Zugehörigkeit an dieser Stelle nicht sprechen, denn eine Resistenzprüfung der Erythrozyten unterblieb natürlich.

Aber auch damit ist der Formenreichtum unseres Krankheitstypus noch lange nicht erschöpft. Wir haben bisher nur von den «kryptogenetischen» Formen gesprochen und kommen jetzt zu jenen, bei welchen uns der wesentlichste oder ausschlaggebende Faktor, oder doch wenigstens ein wesentlicher Faktor bekannt ist.

Erinnern Sie sich da zunächst einmal an den Ikterus neonatorum! Wir haben davon gesprochen, daß er dann auftritt, wenn dem Kinde ein Überschuß an Blut auf den Lebensweg mitgegeben wurde, besonders bei später Abnabelung, und daß er seine Entstehung dem Abbau dieses Überschusses verdankt. Wenn also dabei ein Ikterus entsteht, so ist das zwar noch immer kein haemolytischer Ikterus ganz in dem Sinne, wie wir ihn jetzt kennen gelernt haben, aber ein Ikterus durch gesteigerte Blutzerstörung, in seiner Pathogenese ähnlich, in seinem Effekte völlig gleich unseren Fällen. Klinisch findet sich das volle Bild des haemolytischen Ikterus mit dunkelfärbigem Stuhl und Urobilinurie, ohne Gallensäureintoxikation. Ob die Erythrozyten wenigstens zum Teile während dieser Zeit eine Herabsetzung der Resistenz aufweisen, scheint nicht geprüft worden zu sein.

In dem angedeuteten Sinne wurde die Frage von Leuret *) bearbeitet, welcher Autor der gleichen Frage neuerdings eine interessante pathologisch-anatomische Studie gewidmet hat **). Er stellte fest, daß bei diesem Vorgange die Milz ganz enorm blutreich und mit eisenhaltigem Pigment überladen ist, das von Makrophagen aufgenommen wird, daß sich in der Leber und in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen aber nur mehr sehr wenig eisenhaltiges Pigment findet; das Eisen wird also vom Organismus für seinen Gebrauch vorsorglich zurückgehalten. — Das soll aber nur ein interessantes Streiflicht auf physiologische Vorgänge sein. Andererseits aber möchte ich bei diesem Anlasse auf

*) Thèse de Bordeaux, 1904.
**) Arch. des maladies du cœur, 1910, H. 4.

einige Beobachtungen von Buchan und Mc. Gibbon[1]) und von Buchan und Comrie[2]) hinweisen, nach welchen sich bei mehreren neugeborenen Kindern zweier Familien schwere Gelbsucht mit zum Teile ebenfalls schwerer Anaemie und einem Blutbilde verband, das jenem des haemolytischen Ikterus ähnlich ist. Allerdings handelt es sich hier um Retentionsikterus, aber anscheinend auch um einen hochgradig gesteigerten Blutzerfall. Während die übrigen Kinder kurze Zeit nach der Geburt starben, hat sich eines vollkommen erholt. Die Stellung dieser Fälle erscheint mir noch unklar.

Viel mehr interessiert uns ohne Frage die von Leuret gegebene Erklärung für die nicht selten vorkommenden geringgradigen oder deutlich ausgesprochenen Formen von Ikterus im Anschlusse an die Narkose. Nach den Ergebnissen von Tierversuchen, welche analoge Charaktere der Pigmentbildung und -Anordnung ergeben, erklärt Leuret auch diese Ikterusformen als toxisch-haemolytisch, umsomehr, als auch hier der klinische Verlauf dieser Annahme völlig entspricht. Erythrozytenresistenzprüfungen fehlen auch hier.

d) symptomatische Formen bei Karzinomen, Lues, Tuberkulose;

Der Vollständigkeit halber füge ich jetzt nur noch an, daß Raqué, Chalier und Nové-Josserand[3]) bei einem Karzinom der regio pylorica mit Metastasen in der Leber einen Ikterus sowohl von den klinischen als den haematologischen Charakteren des haemolytischen Ikterus beobachtet haben. Dauer 1 Jahr; Stühle dunkel gefärbt, auch anatomisch keine Gallengangstenose; schwere Anaemie, herabgesetzte Erythrozytenresistenz und Autoagglutination.

Für haemolytisch wird weiterhin der mitunter spontan, mitunter erst nach Einwirkung von Quecksilber bei frischer Lues auftretende Ikterus gehalten, für welche Annahme schon 1903 Samberger[4]) Argumente vorgebracht hat. Tatsächlich hat die Gelbsucht in diesen Fällen wenigstens klinisch die von einem haemolytischen Ikterus zu erwartenden Charaktere. Ähnliche Dinge werden neuerdings bei Tuberkulös Erkrankten beschrieben. Wiederum

[1]) The Scottish med. and surg. Journal, 1906.
[2]) Journ. of Path. and Bacteriol., Bd. 13, 1909.
[3]) Ref. Fol haem., Bd. 10, Heft 4, 1910.
[4]) Archiv f. Dermatol. und Syphil., Bd. 67. Ref. Fol. haemat., 1904, Nr. 1.

französische Autoren berichten über die Möglichkeit, daß durch diese Erkrankung der Symptomenkomplex eines haemolytischen Ikterus ausgelöst werden könne (Landouzy, Gougerot und Salin). Wie kompliziert aber auch hier die Verhältnisse liegen können, zeigt wieder eine Beobachtung von Sabrazès, Muratet und Mougneau *). Bei einer Frau mit aktiver Lungentuberkulose, die früher stets fahl ausgesehen hatte, fanden sich subikterisches Kolorit, eine schwere Anaemie (2 Millionen Erythrozyten, Färbeindex 0.93), Leukozytose und Milzschwellung bei sehr dunkelgefärbten Stühlen und reichlicher Urobilinausscheidung durch den Harn. Die Blutuntersuchung ergab Bilirubingehalt des Serums, Resistenzverminderung der Erythrozyten, reichlich postvital färbbare Erythrozytengranulation, aber keine Autoagglutination. Auto- und Isolysine fehlten. In diesem Falle wurde aber auch eine echte pleiochrome Komponente des Ikterus nachgewiesen, indem sich einerseits im Stuhle unverändertes Bilirubin und im Blutplasma, im Gegensatze zum reinen haemolytischen Ikterus, auch Gallensäuren fanden. Die Autoren nehmen an, daß hier vielleicht eine früher kompensiert gewesene konstitutionelle Form des haemolytischen Ikterus vorliege, welche durch die Tuberkulose gesteigert wurde, derart, daß es jetzt zu einer Rückresorption von Galle in die Blutbahn kam. Also wieder ein Fall, der neue Ausblicke eröffnet und darauf hinweist, wieviele Aufklärungen über die bisher völlig unklaren Entstehungsursachen mancher Gelbsuchtformen von einer sorgfältigen Untersuchung auf den neugeschaffenen Bahnen noch zu erwarten sind.

e) Schwangerschaftsikterus.

Abschließend muß ich erwähnen, daß gerade eine Form von Ikterus, von welcher man den haemolytischen Ursprung von vorneherein als sehr wahrscheinlich annehmen möchte, doch durch Gallenstauung bedingt zu sein scheint. Ich meine den von Brauer **) beschriebenen Schwangerschaftsikterus, der bei einer Frau viermal nacheinander im 3.—4. Schwangerschaftsmonate auftrat, mit Schwangerschaftsniere verbunden war und zur Frühgeburt führte. Brauer nimmt naturgemäß eine von der Schwangerschaft direkt abhängige

*) Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux, 1910; Ref. Fol. serol., 7. 4. 1911.
**) Zentralbl. f. Gynäk., 1903, Nr. 27.

Giftwirkung wie bei der Schwangerschaftshaemoglobinurie oder der Eklampsie an; doch waren die Stühle vollkommen entfärbt, und dieser Befund steht der Annahme eines haemolytischen Ikterus entgegen. Untersuchungen mit modernen Methoden werden wohl bei gelegentlichen neuen Beobachtungen auch über diese Frage Aufklärung bringen.

Grenzfälle.

Ehe ich jetzt das trotz seines kurzen Bestehens schon so heiß umstrittene Gebiet des haemolytischen Ikterus verlasse, muß ich noch auf einige Unklarheiten in der Abgrenzung hinweisen, welche neueste Beobachtungen verursacht haben.

Schon gelegentlich der Differentialdiagnose des familiären haemolytischen Ikterus habe ich auf die von Gilbert und seinen Schülern beschriebene Form von «familiärer Cholaemie» mit und ohne Milztumor hingewiesen, welche im allgemeinen ein der erstgenannten Gruppe völlig analoges klinisches Bild darbietet, von ihr aber wegen des Fehlens der Anaemie und der Resistenzverminderung der Erythrozyten sowie der damit zusammenhängenden morphologischen Blutbefunde durch Chauffard und Widal abgetrennt wurde. Nun tritt aber neuerdings wieder Chalier*) für nahe Beziehungen dieser beiden Krankheitsgruppen zueinander ein, indem er auf eine eigene Beobachtung hinweist, nach welcher in einer Familie der Vater von drei haemolytisch-ikterischen Kindern, welcher ebenfalls schon lange Zeit vor der Geburt dieser Kinder ikterisch war und eine geschwollene Milz hatte, im Blute keine Resistenzverminderung der Erythrozyten aufwies. Er meint also, daß es sich da nur um Gradunterschiede handle und daß fließende Übergänge bestehen dürften. — Die früher angeführten Fälle von Aschenheim und v. Stejskal würden in dem gleichen Sinne sprechen, worauf ich schon andeutend hingewiesen habe. In seiner These und in einer neuen Mitteilung bringt weiterhin Chalier in Gemeinschaft mit Maeisset und Nové-Josserand**) die klinische und anatomische Beobachtung von zwei Fällen bei, die intra vitam das Bild eines Ikterus gravis mit gleichzeitiger Resistenzverminderung der Erythrozyten und Anaemie wie bei

*) Thèse de Lyon, 1909; Ref. Fol. haemat., Bd. 9, H. 3, 1910.
**) Lyon méd., Ref. Fol. haemat., Bd. 10, H. 4, 1910.

einem haemolytischen Ikterus geboten hatten; bei der Autopsie entpuppten sie sich aber als ausgesprochene Leberzirrhosen mit Milzschwellung.

Haemolysin-Ikterus.

Eine weitere Komplikation schaffen Beobachtungen, nach welchen Krankheitsbilder mit ähnlichem Charakter wie der haemolytische Ikterus bei normaler Erythrozytenresistenz durch ein im Blutplasma enthaltenes Haemolysin hervorgebracht werden sollen. Eine solche Beobachtung rührt von Chauffard und Troisier*) her, welcher die Autoren die Bezeichnung: Haemolysin-Ikterus beilegen möchten. Bei einer Frau mit schwerer Anaemie (Erythrozyten — 930.000, Haemoglobin 20%) bestand gleichzeitig subikterisches Hautkolorit, Bilirubinaemie und Urobilinurie; klinisch Metrorrhagien und Purpura. Die Erythrozytenresistenz war normal, im Serum aber konnte eine isolysierende Substanz nachgewiesen werden. Unter Opotherapie und Arsen Heilung. — Über eine andere Beobachtung berichten Massaglia und Tarabini**). Bei einem seit Kindheit an schwerem Ikterus leidenden Kinde besaßen die Erythrozyten normale Resistenz, im Plasma aber wurde ein Lysin nachgewiesen.

Alle diese Beobachtungen müssen uns warnen, voreilig am Ende schon jetzt zu glauben, daß durch die geistreichen und außerordentlich bedeutungsvollen Arbeiten von Chauffard und Widal bereits die ganze Pathogenese und die inneren Zusammenhänge der Formen von Ikterus ohne Behinderung des Gallenabflusses aufgeklärt seien. Es wird wohl noch viel Wasser die Seine, Garonne und Rhone hinab zum Meere fließen, ehe man einen derartigen Schlußpunkt unter die Besprechung der eben erst aufgerollten Fragen wird setzen dürfen. Immerhin müssen wir neidlos anerkennen, daß auf diesem Gebiete die medizinische Forschung jenseits der Vogesen bahnbrechend vorangeschritten ist und alle bisher bekannten wesentlichen Tatsachen beigesteuert hat. Offenbar stand und steht ihr in dieser Hinsicht ein außergewöhnlich reiches Material zur Verfügung, über welches z. B. Deutschland nicht verfügt.

---

*) Soc. méd. des hôp., 1908. 10. 6.
**) Gazz. del Osp. e dell Cin. 1908. Ref. Fol. haemat., Bd. 9. 3. 1910.

Abgrenzung der Perniziosa vom haemolytischen Ikterus, von aplastischer Anaemie, Anaemia splenica und Leukanaemie. — Einteilung der haemolytischen Anaemien.

Haemolytischer Ikterus und perniziöse Anaemie.

Verzeihen Sie mir, meine Herren, daß ich Sie jetzt die längste Zeit förmlich mit Kasuistik gequält habe. Da aber die Anschauungen über die besprochenen Fragen noch nicht völlig geklärt und die Beobachtungen noch spärlich sind, und namentlich da wir noch über so wenig pathologisch-anatomische Erfahrungen verfügen, da auf der anderen Seite aber das Kapitel nicht nur haematologisch, sondern auch klinisch von größtem Interesse und von weittragender Bedeutung ist, blieb mir nichts anderes übrig, als Sie darüber unter Mitteilung prägnanter Beobachtungen soweit zu informieren, als es unser heutiges Wissen gestattet. Aber an diesem wird sich gewiß noch manches ändern, wie das Ganze noch sehr der Vervollständigung bedarf. — Schon nach den heutigen Auseinandersetzungen aber wird Ihnen die Bedeutung aller erörterten Vorkommnisse für das Verständnis der haemolytischen Anaemien und für die Abgrenzung von vielen ihrer Formen gegenüber der echten Perniziosa keinem Zweifel unterliegen.

Ich habe schon bei einigen der angeführten Einzelbeobachtungen darauf hingewiesen, daß bei ihnen das Element des Ikterus, das bezüglich Pathogenese ja immer sekundär ist, auch klinisch mehr in den Hintergrund tritt, während sich die Anaemie hervordrängt und die ausschlaggebende Rolle spielt. Diese Formen nähern sich umsomehr der echten Perniziosa, als auch sie in typischen Nachschüben mit verschieden langen und verschieden weitgehenden inzwischen eingeschalteten Besserungen verlaufen, und als auch sie namentlich während der schwersten Krankheitsstadien sehr niedrige Erythrozyten- und Haemoglobinwerte, aber einen hohen, oftmals direkt erhöhten Färbeindex aufweisen. Allerdings ist dabei immer mit den Fehlern zu rechnen, welche die oft intensive Bilirubinfärbung des Blutplasmas bei der Haemoglobinbestimmung veranlaßt. — Schließlich aber bleiben auch diese Formen nach dem Urteile aller erfahrenen Beobachter von dem blutmorphologischen Bilde der Perniziosa noch weit entfernt. Es fehlt die extreme Anisozytose, besonders die Makrozytose, und die Anwesenheit der

eigenartigen Megaloblasten, auch ist der Leukozytenbefund meistens anders, da gerade in den schwersten Zeiten normale Leukozytenzahl oder Leukozytose beobachtet wird; ferner sind die Blutplättchen vermehrt. Endlich und hauptsächlich mag aber zur Kennzeichnung die gerade während dieser Verschlimmerungen stets sehr ausgesprochene Resistenzverminderung der Erythrozyten das ihrige beitragen, wenn schon etwa für einen anders als ich abgrenzenden Beobachter das morphologische Blutbild allein nicht genug kennzeichnend wäre.

In Hinsicht auf den klinischen Befund sei zum Zwecke der Differenzierung mit v. Stejskal auf die auch in schweren Fällen erhaltene Salzsäureproduktion des Magens hingewiesen, im Gegensatze zu der bei solcher Entwicklung für die Perniziosa wohl als obligat zu bezeichnenden Anazidität. Der Ikterus hat eigentlich nur dann eine differentialdiagnostische Bedeutung, wenn er hochgradig entwickelt ist und das Krankheitsbild beherrscht. Er kann aber, wie wir gesehen haben, selbst bei familiärer Erkrankung fehlen, er kann bei konstitutioneller und sonstiger erworbener Erkrankung zeitweilig fehlen oder doch auf ein leichtes subikterisches Kolorit beschränkt sein, wie uns einige Beobachtungen gelehrt haben. In allen diesen Fällen ist er zur Differentialdiagnose gegenüber der echten Perniziosa nicht zu brauchen, ebensowenig wie der Bilirubingehalt des Blutplasmas und die Urobilinogenurie: denn all' das kann auch bei der Perniziosa in ganz gleicher Weise beobachtet werden.

Klinisch von Belang hinwieder ist das Verhalten der Milz. Fast bei jeder Perniziosa finden wir sie vergrößert, zumeist deutlich tastbar; aber bei keiner typischen Perniziosa ist die Milzschwellung groß und bei keiner zeigt sie diesen auffallenden Größenwechsel wie beim haemolytischen Ikterus, auch nicht die ausgesprochene Schmerzhaftigkeit und nachweisbare Perisplenitis, welche während der Nachschübe beim haemolytischen Ikterus regelmäßig festgestellt wird. — Dagegen finden wir atypisch verlaufende Fälle schwerer primär-haemolytischer Anaemien, welche sicher der Perniziosa nahestehen, ohne klinisch und blutmorphologisch mit ihr identisch zu sein, welche auf der anderen Seite nach den Erscheinungen in beiderlei Hinsicht und wegen der fehlenden Erythrozytenresistenzprüfungen nicht sicher als zum haemoly-

tischen Ikterus gehörig bezeichnet werden können und bei welchen der Milzschwellung eine viel größere Rolle zufällt als bei der echten Perniziosa. Ich habe mehrere derartige Krankheitsformen beobachtet und einen Fall dieser Art auch bei der Sektion zu sehen Gelegenheit gehabt; hier bestand neben großem Milztumor und Haemosiderose auch eine an Zirrhose gemahnende Veränderung in der Leber, welche allem Anscheine nach mit der die Anaemie erzeugenden Schädlichkeit in ursächlichen Zusammenhang zu bringen ist. Doch davon später!

*

Ich kann mir nun kein rechtes Urteil darüber bilden, ob Sie imstande waren, sich aus meiner vielfach durch ausführlichere Mitteilung der Kasuistik etwas zerstückelten Darstellung über das Gebiet der Formen von haemolytischem Ikterus halbwegs klare Vorstellungen zu machen. Wenn nicht gleich im ersten Anlaufe, so wird es Ihnen doch bei wiederholtem Studium gelingen. Soviel aber wird Ihnen doch unter allen Umständen klar geworden sein, daß es sich da um eine ganz eigenartige Krankheitsgruppe handelt, welche zwar durch das gemeinsame Symptom der herabgesetzten Erythrozytenresistenz zu einer höheren Einheit verbunden ist, in vielen ihrer Einzelbilder aber ganz auseinanderstrebende klinische Charaktere annimmt und in einem Teile von ihnen sich der Perniziosa bedenklich nähert. Ein halbwegs gutgeschulter Beobachter wird aber schon nach den früher gegebenen morphologischen Charakteren des Blutbildes die Entscheidung wenigstens soweit zu treffen wissen, daß es sich nicht um eine wahre Perniziosa handelt, und er wird im Gefolge dieser Erkenntnis die weiteren Schritte zur näheren Kennzeichnung des Einzelfalles einleiten können. Aber gerade dazu ist eine klare Umschreibung der morphologischen Charaktere des Blutbildes bei der Perniziosa unbedingt notwendig und ich finde hierin eine weitere Stütze für die Berechtigung meiner in dieser Hinsicht schon von jeher sehr strengen Umgrenzung dieses Krankheitsbegriffes.

Besonders lehrreich sind die morphologischen Blutbefunde bei der Gruppe des haemolytischen Ikterus schon deswegen, weil es sich hier anerkanntermaßen einerseits um eine teils Jahre, teils Dezennien, teils das ganze Leben lang andauernde vermehrte Z e r s t ö r u n g von Erythrozyten handelt, welche aller Wahrscheinlichkeit nach in der Hauptsache, was die Zellform betrifft in der Milz, und was den Farbstoff betrifft

in der Leber vor sich geht, andererseits aber um eine in zwar verschiedenem, aber doch jedenfalls in hohem Maße gesteigerte Aktivität des Knochenmarkgewebes, ebenfalls durch Jahre und Jahrzehnte. Für die Wirksamkeit des letzteren Faktors sprechen nicht nur die schon unzählige Male betonten morphologischen Charaktere des Blutbildes, insbesondere die Jugend-Polychromasie, welche als postvital färbbare basophile Granulierung beschrieben wird, und das Vorhandensein von Erythroblasten, sondern insbesondere auch die unglaubliche Raschheit, mit welcher die nach schweren haemolytischen Attacken bestehende Anaemie wieder gebessert zu werden pflegt. Es sind also wohl alle Bedingungen gegeben, um die Einwirkungen derartiger und so lange dauernder Mehranforderungen auf ein normal reaktionsfähiges Knochenmark zu studieren: und siehe da, es kommt *nicht* jenes haematologische Bild zutage, welches wir als das typische der Perniziosa betrachten.

Und dennoch wird uns nach genauer Kenntnisnahme des klinischen Verlaufes der echten Perniziosa ebenfalls nichts anderes übrig bleiben als die Feststellung, daß die Grundlage ihrer Pathogenese der mit wechselndem Erfolge geführte Kampf zwischen einer blutzerstörenden Schädlichkeit und der kompensatorisch gesteigerten Reaktion des Knochenmarkes darstellt. *Es muß also doch wohl die Einwirkungsart der in beiden Fällen am Werke befindlichen haemolytischen Schädlichkeit eine wesentlich verschiedene sein.* Und namentlich ist es nicht möglich, in der Makrozytose der Perniziosa eine einfache Kompensationserscheinung für den gesteigerten Erythrozytenuntergang zu sehen, und auch wohl nicht in dem Auftreten der eigenartigen Megaloblasten. Beide Befunde weisen vielmehr jetzt noch mit viel größerem Gewichte als früher, da man die Formen von haemolytischem Ikterus noch nicht kannte, darauf hin, daß bei der Perniziosa durch die Einwirkung der Krankheitsnoxe auch eine direkte Schädigung des erythroblastischen Apparates herbeigeführt werden muß, welche neben der reaktiven Reizung gleichzeitig und in einem gewissen Sinne dieser entgegenarbeitend wirksam ist.

Auch unter anderen Umständen sehen wir bei gesteigerter Markfunktion zahlreiche Erythroblasten im Blute, namentlich wenn es sich um ein kindliches, übermäßig reizbares Marksystem handelt, das noch physiologisch in Überfunktion tätig

ist; auch hier kommen vergrößerte Erythroblastentypen zur Beobachtung, welche wir ohneweiters als Megaloblasten bezeichnen müssen. Aber sie sind durchaus nicht auf die gleiche Stufe zu stellen mit der Mehrzahl der Megaloblasten im perniziös-anaemischen Blute und es ist ganz besonders bemerkenswert, daß in diesen Fällen trotz mitunter reichlich vorhandener Megaloblasten oder doch vergrößerter Erythroblasten überhaupt keine eigentliche Makrozytose besteht.

Meine Überzeugung geht deshalb dahin, daß es sich bei der ausgesprochenen Makrozytose der perniziösen Anaemie um einen der «Pachydermie» der Erythrozyten, welche wir bei der experimentellen Phenylhydrazinanaemie kennen gelernt haben, im wesentlichen entsprechenden immunisatorischen Vorgang handelt als Folgeerscheinung der schädigenden Einwirkung auf das Markgewebe seitens der Krankheitsursache. Wir haben ja gesehen, daß die erwähnte Pachydermie in einer Stromazunahme besteht, welche durch Volums- und Gewichtsvergrößerung erwiesen werden kann. Es wird uns nicht wundern, wenn mit einer solchen Stromavermehrung auch eine Steigerung der Resistenz gegenüber der osmotischen Haemolyse verbunden ist, wie sie bei der Perniziosa mehrfach festgestellt wurde. Durch diese Argumentation erhält auch die Tatsache eine neue Beleuchtung, daß bei den Typen des haemolytischen Ikterus Resistenzverminderung und Anisozytose mit höchstens normalem, meist aber herabgesetztem mittlerem Erythrozytendurchmesser als regelmäßig beschrieben wird und daß Makrozyten nur gelegentlich und in geringer Zahl, nicht aber als wesentliches Charakteristikum des Blutbildes beobachtet werden, während bei der Perniziosa das Dominieren der haemoglobinreichen Makrozyten zur Regel gehört und oft allein schon ausreicht, um die Diagnose auf den ersten Blick ins Mikroskop selbst dann richtig zu stellen, wenn man sich vorher klinisch über den Fall ein anderes Urteil gebildet hatte.

Wir kommen auf diesem Wege dazu, einerseits in der typischen Perniziosa eine Erkrankung zu sehen, welche nicht, wie das Hayem annahm und wie es Ehrlich im Jahre 1892 lehrte, auf einer primären Degeneration oder Insuffizienz des Knochenmarkes beruht, sondern eine Erkrankung durch eine Schädlichkeit, die primär haemolytisch einwirkt, zugleich aber auch in einer spezifischen Weise die von vornherein in normaler Weise oder doch überhaupt vorhandene Reaktion des

Knochenmarkes beeinflußt, dieses wenigstens teilweise zu einer besonderen Abartung der Zellbildung veranlaßt und so ein eigenartiges Blutbild hervorruft. Dieses Blutbild ist also nicht etwas Zufälliges, sondern der Ausdruck einer spezifischen Reaktion eines reaktionsfähigen Knochenmarkes auf eine ganz bestimmte Art von Krankheitsschädlichkeit, spricht demnach für eine gewisse Einheitlichkeit dieser Noxe wenigstens in ihrer Wirkungsweise. O f f e n k u n d i g i s t a l s o w o h l a u c h d i e S c h ä d l i c h k e i t s e l b s t e i n e a n d e r e a l s b e i d e n F o r m e n v o n h a e m o l y t i s c h e m I k t e r u s, u n d d i e m o r p h o l o g i s c h e D i f f e r e n z i s t d e r A u s d r u c k e i n e r ä t i o l o g i s c h e n V e r s c h i e d e n h e i t. In diesem Sinne würde auch das vollkommene Fehlen extramedullärer myeloider Zellbildungen beim haemolytischen Ikterus sprechen im Gegensatze zu dem regelmäßigen Vorkommen derselben bei der Perniziosa.

Entstehungs- und Reaktionsmöglichkeiten bei primär-haemolytischen Anaemien.

Aber auch wenn wir in logischer Verfolgung der tatsächlichen Beobachtungen zu diesem Urteile kommen, dürfen wir auf der anderen Seite nicht den Schluß ziehen, daß eine Schädlichkeit von der Wirkungsart jener, welche die typische Perniziosa erzeugt, immer dieses und n u r dieses morphologische Blutbild und dieses klinische Symptomenbild erzeugen dürfe. Da sind vielmehr noch immer eine ganze Reihe von Möglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Zunächst wird ja gewiß die Reaktion des Organismus und dementsprechend auch ihr Ergebnis verschieden sein, je nachdem, ob die Noxe nur einmal oder ob sie öfter einwirkt, ob sie mit großer Stärke in Aktion tritt oder mit geringer, und weiterhin wenn die Wirksamkeit der Schädlichkeit eine langedauernde ist, ob sie immer in der gleichen Stärke stattfindet oder in wechselnder, und welches überhaupt jeweils diese Stärke ist. — Dann müssen Sie aber auch mit der Tatsache rechnen, daß nicht zwei Organismen miteinander völlig identisch sind, vor allem nicht in ihren biologischen Reaktionen. Weiterhin übt schon ganz allgemein das Alter auf die Reaktion des gleichen Individuums einen weitgehenden Einfluß aus, und insonderheit bezüglich der Reaktion des Markgewebes sind solche Unterschiede uns allen geläufig. Aber die verschiedenen Organismen altern verschieden schnell; es gibt schon marantische Kinder und es gibt noch Greise von beneidenswerter vitaler Kraft.

Und nun, meine Herren, kombinieren Sie die verschiedenen Einwirkungsweisen, sagen wir der vollkommen gleichen Schädlichkeit mit der nach Alter und Eigenart verschiedenen Reaktionsfähigkeit der einzelnen Organismen, und Sie haben wieder eine beinahe unbegrenzte Möglichkeit von Permutationen, welche Ihnen auch ganz beträchtliche Verschiedenheiten des schließlich als Endergebnis herauskommenden Krankheitsbildes in klinischer und haematologischer Hinsicht ergeben müssen. Und dazu kommt noch, daß wir die Schädlichkeit selbst nicht kennen und durchaus nicht berechtigt sind, ihre vollständige Gleichheit in den verschiedenen Fällen anzunehmen, sondern nur eine gewisse Gleichartigkeit in ihrer physiologischen Wirkungsweise supponieren dürfen.

Vielleicht erklärt es sich auf diese Weise, daß im frühen Kindesalter und vielleicht überhaupt im Kindesalter eine in jeder Hinsicht typische und zweifellose perniziöse Anaemie noch nicht beobachtet wurde. Daran könnte ja einerseits der Umstand schuld tragen, daß der kindliche Organismus trotz aller Dekadenz doch noch nicht so weit entartet zu sein pflegt, daß er jenen krankhaften Vorgängen verfällt, welche die endogenen Komponenten der Perniziosa-Schädlichkeit liefern (vielleicht also überhaupt für die große Mehrzahl der Fälle die ganze Schädlichkeit), auf der anderen Seite aber ebensogut der Umstand, daß trotz vorhandener gleicher Schädlichkeit das kindliche Blutbildungsystem in soviel andersartiger Weise reagiert, daß das für den Erwachsenen typische Krankheitsbild bzw. vor allem das typische Blutbild nicht zustande kommen kann. Im weiteren werden sich bei Berücksichtigung der dargelegten Anschauungsweise die folgenden Verlaufsmöglichkeiten der ätiologisch und pathogenetisch perniziosaartigen Anaemien auf leichte Weise herausheben lassen.

Zunächst wird es möglich sein, daß eine Schädlichkeit dieser Art verhältnismäßig akut und in großer Stärke auf den Organismus einwirkt und daß dieser, obwohl er vielleicht imstande wäre, einer minder stürmischen Schädigung Widerstand zu leisten, unter ihrer Einwirkung zusammenbricht, ohne daß es zu einer ausgesprochenen Abwehrreaktion hätte kommen können. So müssen akut oder subakut tödlich verlaufende haemolytische Anaemien entstehen — ein Typus, von dem ich selbst ein Beispiel gesehen habe. Aber das sind sicher nur Ausnahmsfälle; denn es dürften offenbar die Bedingungen für die rasche

Entstehung einer mit solcher Stärke wirksamen Noxe in praxi sehr selten vorhanden sein.

Die Regel wird also sein, daß die Einwirkung der Schädlichkeit langsam beginnt, geradezu unmerklich, daß dementsprechend anfänglich auch die Reaktion des Organismus zur Kompensation vollkommen ausreicht und Krankheitserscheinungen bis auf einzelne, meist mißachtete kleine Störungen fehlen. Krank fühlt sich der Patient erst, wenn die in ihrer Stärke anschwellende Schädlichkeit bereits die Oberhand über die kompensatorische Reaktion des Organismus und des Markgewebes gewonnen hat, oder wenn sie außer dem Mark an anderen Stellen des Organismus einen relativ geringen Widerstand gefunden und krankhafte Veränderungen gesetzt hat. Dann kann der scheinbare Krankheitsbeginn — denn den wirklichen Beginn weiß man ja nie — immer noch ein ungemein schleichender sein; es können die ersten Anzeichen wieder verschwinden, wenn sich die Wirkung der Schädlichkeit abschwächt und die kompensatorische Reaktion des Markgewebes wieder Oberwasser bekommt. Die Kranken fühlen sich wieder gesund und halten die früheren Erscheinungen für ein vorübergehendes Unwohlsein. Aber die Tücke der Krankheitsnoxe kommt bald wieder zum Vorschein: sie hat im Verborgenen weiter geglommen und bricht dann mit einem Male gewaltsam hervor, wie ein bisher durch Luftmangel eingedämmter Feuerherd, sobald ihn ein Luftzug erreicht. Jetzt kommt also eine mehr oder minder stürmische, mehr oder minder hochgradige Verschlimmerung.

Aber auch der Organismus hat sich ja inzwischen gewappnet, seine Widerstandskraft ist nicht gebrochen, im Gegenteil eher gewachsen; er widersteht, er gewinnt wieder die Oberhand und die Anaemie bessert sich, einmal verblüffend rasch, einmal wieder langsamer; ebenso der Allgemeinzustand. Manchmal geht das wieder bis zur scheinbaren Gesundung, und dieses Spiel kann sich noch mehrmals wiederholen. Sehr häufig aber ist der Kampf jetzt doch schon ein ungleicher geworden: die Erholung ist nur mehr eine teilweise, auch während ihrer Dauer ist die Wirkung der Schädlichkeit durchaus merklich. Und nun hängt es von dem gegenseitigen Kräfteverhältnis und von der Widerstandskraft des Organismus ab, wie oft sich das Spiel wiederholt, wie weit die Besserungen gehen, und von der Wirkungsweise der Schädlichkeit, wie rasch einander die Nachschübe folgen und welche Stärke sie aufweisen. Alle Abstufungen sind

da denkbar und kommen auch tatsächlich vor. Mitunter kommt es bei annähernd gleichbleibenden Kräften beider Kampfteile auch zu einem selbst durch Jahre dauernden, ziemlich gleichmäßig anaemischen Zustand.

Schließlich aber ist immer die Schädlichkeit der siegende Teil, wenn es nicht eben gelungen ist, sie in einem ihrer wesentlichen Teile rechtzeitig zu erkennen und durch Unschädlichmachung dieses Teilfaktors in ihrem Bestande zu untergraben. Das ist mit Sicherheit bisher nur eben in jenen Fällen gelungen, in welchen ein solcher Teilfaktor erkannt wurde: also bei der Bothriozephalus- und sonstigen perniziösen Wurm-Anaemie, bei der Schwangerschafts- und der Syphilis-Perniziosa. Sonst ist das Ende des Kampfes der Tod des betroffenen Organismus. Mitunter tritt dieser übrigens nicht infolge der schließlichen Insuffizienz der Markreaktion ein, sondern infolge der krankhaften Veränderungen, welche die Krankheitsnoxe in anderen Organsystemen, namentlich am Herzen hervorgebracht hat, also selbst bei relativ gutem Blutbilde, oder er ist die Folge einer komplikativen Erkrankung, welcher der geschwächte Organismus natürlich nicht den entsprechenden Widerstand zu leisten vermag.

Auf dieser Grundlage entsteht die echte, typische Perniziosa. Sie stellt also das Ergebnis eines mit wechselndem Erfolge geführten Kampfes dar und ihr Verlauf und ihre Dauer sind eben von der Stärke und dem gegenseitigen Kräfteverhältnis der beiden kämpfenden Parteien abhängig: der Krankheitsursache und der Widerstandskraft des Organismus und im speziellen der Reaktionsfähigkeit seines myeloiden Systemes.

Beweise dieses Kampfes bietet nicht nur der Verlauf der Krankheit an sich, sondern auch der anatomische Befund des erkrankten Organismus post mortem. Der gesteigerte Blutzerfall wird erwiesen durch die mächtige Haemosiderose der Organe, insbesondere der Leber, der Milz und des Knochenmarkes. Die gesteigerte reaktive Tätigkeit des myeloiden Gewebes hinwieder wird dargetan durch die weitgehende Hyperplasie des Markgewebes innerhalb des Knochensystemes sowohl, indem das Mark der Röhrenknochen einmal mehr, einmal weniger vollständig in funktionierendes rotes Zellmark umgewandelt erscheint, als auch außerhalb der Markräume, indem sich hier in verschiedener Ausdehnung an geeigneten Stellen myeloide Metaplasie vorfindet, in erster Linie also in der Milz

pulpa, aber auch in Lymphknoten und anderwärts. Wenn man sieht, wie in manchen Fällen das ganze Mark nicht nur der kurzen und platten Knochen und der Epiphysen, sondern auch das ganze Mark der langen Röhrenknochen in beinahe gleicher Weise ein ungemein dichtes funktionierendes Zellmark darstellt, in dem die Fettareolen zu Seltenheiten geworden sind — dann kann man nicht mehr an der Hypothese festhalten, mit der noch heute von mancher Seite geliebäugelt wird, daß die Perniziosa unter allen Umständen das Produkt einer mangelhaften Reaktionsfähigkeit des Markgewebes sei. Und namentlich kann man das dann nicht, wenn man sieht, wie ich selbst Gelegenheit hatte, daß nach vieljährigem Kampfe das unterlegene Markgewebe auch in seiner zellulären Zusammensetzung noch auf der Höhe voller funktioneller Tüchtigkeit stehen kann.

Aber solche Befunde sind ja durchaus nicht die ausschließliche Regel, es scheint vielmehr, daß sie in dieser imponierenden Vollkommenheit die Ausnahmen darstellen. Sehr viele Organismen reagieren eben von vornherein minder gut, oder aber sie halten, selbst wenn sie anfänglich gut reagiert haben, nicht lange aus, sie ermüden und erschöpfen rasch ihre Kräfte; dann haben wir klinisch eine minder lange Dauer des Kampfes und minder häufige und minder vollkommene Besserungen zu erwarten und anatomisch eine minder weitgehende reaktive Hyperplasie des myeloiden Gewebsystemes. Und wir sehen dann an ihm sehr häufig auch anatomisch die Zeichen der eingetretenen Erschöpfung, die myeloblastische Unterentwicklung bzw. Unterdifferenzierung, wie sie Naegeli zuerst beschrieben hat.

Endlich ist aber auch die Möglichkeit gegeben, daß bei Einwirkung ganz der gleichen Schädlichkeit, welche sonst eine Perniziosa von rekurrierendem Krankheitsverlauf erzeugt hätte, die Markreaktion des betroffenen Organismus vollkommen ausbleibt. Wir haben von dieser individuell so verschiedenen Leistungsfähigkeit des Markgewebes schon bei Gelegenheit der Erörterung über die Blutungsanaemien gesprochen und müssen jetzt auf sie mit besonderem Nachdrucke zurückkommen. Denn an diese Tatsache knüpft sich eine vielfach wieder mit Unklarheiten behaftete Lehre über ein angeblich mehr oder weniger selbständiges Krankheitsbild, welchem man den Namen der aplastischen Anaemie gegeben hat.

Aplastische haemolytische Anaemien.

So ungerne ich es heute noch tue, so muß ich doch bei diesem Anlasse wieder ein wenig vom eigentlichen Thema

abschweifen und dieser Frage der aplastischen Anaemien einige kritische Bemerkungen widmen.

Der Name stammt bekanntlich von Ehrlich her[1]. Er fand bei einem Mädchen von 21 Jahren im Anschluß an starke Metrorrhagien eine außerordentlich schwere Anaemie mit wenig über 200.000 Erythrozyten, bei welcher er trotz dieser Schwere vollständig jede Art von Erythroblasten, sowohl Normo- als Megaloblasten und auch Megalozyten vermißte, während Poikilozytose bestand. Die Leukozyten waren stark vermindert, insonderheit durch höchstgradige Abnahme der Neutrophilen auf 14%; die Eosinophilen fehlten ganz, die großen Einkernigen machten 3%, die Lymphozyten aber 80% aus. Ehrlich zog aus diesem Befunde den Schluß, daß es sich um ein Ausbleiben der kompensatorischen Markmetaplasie handle. Die Sektion bestätigte in diesem und noch in einem zweiten ähnlichen Falle die mit Bestimmtheit gestellte Diagnose, indem sich im Femur am oberen Ende rein schwefelgelbes, am unteren Ende nur rötlichgelbes Fettmark vorfand.

Gleich der erste Fall, für den die nicht gerade glückliche Bezeichnung aplastische Anaemie gewählt wurde, war also offenkundig keine ätiologisch der Perniziosa nahestehende Erkrankung, sondern augenscheinlich eine Blutungsanaemie. So war es auch in mehreren späteren Fällen (H. Hirschfeld[2], R. Blumenthal[3]). Daß gerade bei solchen in sehr vielen Fällen die Neigung zu Markerschöpfung besonders leicht hervortritt, haben wir schon oben besprochen. — In der Folgezeit sind aber eine ganz beträchtliche Zahl von Fällen in der Literatur niedergelegt, bei welchen eine solche Ätiologie der Anaemie fehlt, diese vielmehr kryptogenetisch auftrat und manche Anzeichen mit mehr oder minder großer Sicherheit dafür sprechen, daß es sich um primär-haemolytische Vorgänge handelte. In einem Falle lag eine Bothriozephalus-Anaemie vor (Eva Krantz[4]). Allen diesen Fällen ist insbesondere die Eigenschaft gemeinsam, daß sie ohne Remissionen einmal rascher, einmal langsamer, aber stets unaufhaltsam zum Tode führen. Weiterhin ist es bemerkenswert, daß die weitaus größte Mehrzahl von ihnen durch eine manifeste haemorrhagische

[1]) Charité-Annalen, Bd. 13. 1888. (Über einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarkes.)

[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1906.

[3]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 90.

[4]) Inaug.-Dissertat., Zürich, 1906.

Diathese ausgezeichnet ist, welche sich äußert in Form von Zahnfleischblutungen, häufig in Form von terminalen multiplen Magenschleimhaut-Ekchymosen mit bedeutenden Blutabgängen durch den Darm, weiterhin auch durch purpuraartige Hautblutungen sowie durch Blutaustritte im Augenhintergrund.

Bezüglich des Blutbildes wird stets das Fehlen oder doch die außerordentliche Seltenheit von Erythroblasten hervorgehoben, ferner das Fehlen beträchtlicher Größen- und Formunterschiede der Erythrozyten; es fehlt jede wesentliche Polychromasie und die basophile Granulierung. Der Färbeindex wechselt, ist manchmal beträchtlich unter 1.0, manchmal auch annähernd 1.0, niemals aber irgendwie wesentlich höher. Die Leukozytenzahl ist fast stets vermindert, geradezu ausnahmslos durch Abnahme der Neutrophilen, während dementsprechend die absolut durchaus nicht regelmäßig vermehrten Lymphozyten prozentisch stark in den Vordergrund treten. Das Fehlen der Eosinophilen, auf das Ehrlich so viel Gewicht gelegt hatte, ist keineswegs konstant; hie und da wurde auch ein Myelozyt beobachtet. Einigemale fand sich gegen das Ende zu bei niedriger Gesamtleukozytenzahl wieder ein normaler Verhältniswert der Granulozyten (Kurpjuweit*), A. Herz**).

Die Krankheitsdauer beträgt in mehreren Fällen (wenigstens scheinbar) nur einige Wochen, in den meisten einige Monate, ein einziges Mal 1 ½ Jahre (Herz, zweiter Fall). Anatomisch wurde wiederholt eine ausgesprochene Siderose der Leber und anderer innerer Organe gefunden, in den langen Röhrenknochen fand man regelmäßig die Diaphysen entweder ganz frei von funktionierendem Mark oder doch nur einzelne winzige Herde dieser Art darin; aber selbst in den Epiphysen und in den platten Knochen wurde wiederholt eine auffällige Wässerigkeit des Markes und Spärlichkeit von Erythroblasten und Granulozyten beobachtet. Sehr bemerkenswert erscheint mir die Angabe von Herz, daß er bei seinen beiden Fällen wenigstens in einem Teile der im übrigen die Zeichen einer Atrophie darbietenden Lymphdrüsen eine offenkundig myeloblastische Metaplasie beobachten konnte, während im Marke der Röhrenknochen kaum eine Andeutung von Zellmark-

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 82.
**) Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 39.

bildung vorhanden war und myeloide Zellbildungsherde sowohl in der Milz als in der Leber vollkommen fehlten.

Es unterliegt also keinem Zweifel, daß in diesen Fällen die Reaktion des myeloiden Systemes auf die Wirkung einer anaemisierenden Schädlichkeit mehr oder minder vollkommen ausgeblieben ist, ja daß wenigstens bei einem Teile auch das ursprünglich funktionierende Mark wenigstens bei der Autopsie sich in einem funktionsuntüchtigen Zustande befand. — Es ist nun aber eine durchaus offene Frage, auf welche Weise diese mangelhafte Markfunktion zustande gekommen ist. Meistens waren die von der Krankheit betroffenen Menschen vorher im wesentlichen gesund oder galten wenigstens als gesund. Ob Zeichen einer anomalen Konstitution vorliegen, darüber geben leider die Krankheitsberichte keine genügende oder gar keine Auskunft. Es scheint aber nach Erfahrungen, welche wir auf der Klinik v. Neusser gemacht haben, wohl öfters so zu sein: in dem ersten Falle von Herz muß z. B. die Atrophie der Lymphdrüsen wohl als Anzeichen eines frühzeitigen, wenigstens partiellen Marasmus gedeutet werden. Man kann also jedenfalls an eine angeborene Minderwertigkeit des Marksystemes denken, und ich selbst habe z. B. vor Jahren einen Fall aplastischer Anaemie, abgesehen vom Blutbefunde, hauptsächlich deswegen richtig diagnostiziert, weil ich Anhaltspunkte für eine Hypoplasie des Gefäßsystemes hatte und weil ich schon damals entsprechend den Traditionen der Klinik von dem innigen Zusammenhange der Entwicklung von Gefäßsystem und Markgewebe durchdrungen war. Auch nach allen sonstigen Erfahrungen, welche ich im Laufe von 16 Jahren auf dem Gebiete der Blutkrankheiten gesammelt habe, möchte ich diesem konstitutionellen Momente eine gewisse Bedeutung zuerkennen.

Es ist aber immerhin auch an die Möglichkeit zu denken, daß es sich um Schädlichkeiten ganz besonderer Art handelt, welche nicht nur blutzerstörend im Kreislaufe, sondern auch vermehrungshemmend im Markgewebe wirken, so daß eben deswegen auch ein normal reaktionsfähiges Mark gegen die Übermacht dieser doppelten Schädigung nicht aufzukommen vermag. Diese Annahme könnte eine Stütze finden in der Angabe von Hirschfeld, daß es ihm gelungen sei, mit Hilfe von Typhusgift beim Kaninchen eine hochgradige Atrophie des Knochenmarkes mit schwerer Anaemie zu erzeugen, und in der Annahme von Herz, daß in seinem ersten Falle höchstwahr-

scheinlich eine bakterielle Einwirkung von einem nach einer akuten Angina zurückgebliebenen intratonsillären Abszesse als die Ursache der letal verlaufenden aplastischen Anaemie zu betrachten sei. Ich habe ja selbst schwere Markatrophie *), welche allerdings den leukoblastischen Apparat betraf, bei septischer Infektion beobachten können: warum soll also bei andersartiger Einwirkung der bakteriellen Schädlichkeit nicht auch eine Atrophie des erythroblastischen Apparates zustande kommen? Aber ich sehe auch in der Atrophie des leukoblastischen Apparates in meinem Falle den Ausdruck einer konstitutionellen Minderwertigkeit, ebenso wie in den wahrscheinlich in das gleiche Gebiet gehörigen «lymphatischen Reaktionen» auf bakterielle Infektion, von welchen ja später noch bei anderer Gelegenheit die Rede wird sein müssen.

Wenn man nun auch eine derartige konstitutionelle Minderwertigkeit annimmt, so kann doch immerhin der betreffende Mensch vorher anscheinend gesund gewesen sein. Sein Markgewebe wird ja auch für den täglichen Bedarf ausgereicht haben, wird ja gewiß auch kleine Verluste auszugleichen imstande gewesen sein; aber sobald eine Schädigung kommt, welche nicht nur bedeutend erhöhte Anforderungen stellt, sondern zugleich auch das Markgewebe selbst schädigend mitergreift, so wird eben seine Leistungsfähigkeit förmlich shokartig vernichtet. Es gibt vielleicht seine letzten Zellvorräte her, ist zu einer Neubildung nicht fähig und erscheint dann bei der Autopsie als ein leeres, ausgeraubtes Nest.

Sei dem nun wie es wolle, es ist Tatsache, daß Schädlichkeiten verschiedener Art, vor allem solche, welche auch auf das Mark direkt schädigend wirken, zu schweren Anaemien mit vollkommenem Ausbleiben der kompensatorischen Regeneration, ja sogar mit einer Atrophie des normalerweise vorhandenen Markgewebes zu führen vermögen. Es ist also wohl dieses Ausbleiben der Markreaktion allen derartigen Erkrankungen gemeinsam, nicht aber die Art der Schädlichkeit; ätiologisch gibt es nicht e i n e sogenannte aplastische Anaemie, sondern eine Vielheit davon, und aus eben diesem Grunde ist auch das haematologische Bild, vom Fehlen der Regenerationserscheinungen abgesehen, kein so einheitliches, als man es bei einheitlicher Entstehungsursache erwarten müßte. Der größte Teil

*) Wiener klin. Wochenschr., 1907, Nr. 6.

dieser Fälle aber dürfte immerhin in die Reihe der primär-haemolytischen Anaemien zu stellen sein, ja es ist durchaus möglich, daß z. B. ganz die gleiche Schädlichkeit, welche bei einem normal reaktionsfähigen Menschen eine typische, rekurrierend verlaufende Perniziosa erzeugt hätte, bei einem reaktionsunfähigen eine ebenso typische, unaufhaltsam und in einem Zuge progressiv tödlich verlaufende «aplastische» Anaemie hervorbringen kann. Aber dafür ist insolange, als wir diese Schädlichkeit selbst nicht zu fassen vermögen, kein Beweis zu erbringen; die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit bedeutet noch lange nicht die Sicherheit, und deshalb dürfen wir die aplastische haemolytische Anaemie vorläufig eben nur als solche, nicht aber als aplastische perniziöse Anaemie bezeichnen.

«Pseudo-aplastische haemolytische Anaemien».

Aber es ist auf der anderen Seite durchaus nicht notwendig, daß jede perniziosaartige haemolytische Anaemie, welche ohne Remission tödlich verläuft, anatomisch eine aplastische sei. Es läßt sich ganz gut auch ein anderer Modus ausdenken, welcher diesen Verlauf bedingen kann. Wir brauchen nur anzunehmen, daß die Krankheitsschädlichkeit ununterbrochen in einem bestimmten starken Ausmaße einwirkt, derart, daß das vollkommen normal reaktionsfähige Markgewebe doch zu keiner Zeit imstande ist, die durch den Erythrozytenverlust entstandene Lücke im Blutbilde auszugleichen, geschweige denn die Oberhand zu gewinnen. Wenn das nur verhältnismäßig kurze Zeit so fortgeht, so ist die völlige Erschöpfung der Markfunktion geradezu eine unausbleibliche Notwendigkeit, und dann wird das Ende natürlich nicht lange auf sich warten lassen. Solche Fälle sind auch tatsächlich beobachtet und als «pseudoaplastische» Anaemien bezeichnet worden.

Es liegt nahe, zu fordern, daß solche Fälle auch trotz ihres remissionslosen tödlichen Verlaufes schon intra vitam von den wirklich «aplastischen» Formen nach dem Blutbilde unterscheidbar sein müssen. Das ist richtig — aber man fordere nur nicht zuviel! Denn es ist eine alte Erfahrung, auf welche Neusser schon im Jahre 1899 *) mit großem Nachdrucke hingewiesen hat, daß sehr häufig Inkongruenzen zwischen dem Blutbilde und dem Zustande des Knochenmarkes bestehen, daß man aus dem augenblicklichen «Blutstatus» nicht ohneweiters auf den jeweiligen «Knochenmarkstatus» zu schließen berechtigt ist. Man

*) S. o.

muß also nicht gerade Normoblasten und Megaloblasten spielend im Blute auffinden können, wenn sie auch noch so reichlich im Knochenmarke vorhanden sind, und umgekehrt kann manchmal förmlich eine Ausschwemmung der letzten Vorräte davon in die Blutbahn erfolgen, so daß man kurz darnach anatomisch das Markgewebe äußerst erythroblastenarm und überhaupt vielleicht zellarm antrifft. Es ist also auch nichts weniger berechtigt, als immer zu frohlocken, wenn man im kreisenden Blute reichlich Erythroblasten trifft, und daraus auf eine ganz besondere Reaktionsfähigkeit des Markgewebes zu schließen. Gerade unter dem Einflusse deletär einwirkender Schädlichkeiten habe ich eine solche Erythroblastenüberschwemmung des Blutes wiederholt beobachten können. — Umgekehrt wird man sich also bei den progredienten Anaemien mit verdeckter regeneratorischer Marktätigkeit manchmal mit relativ kleinen Zeichen begnügen müssen: etwa mit einer doch merklichen Makrozytose, oder einer Poikilozytose und hie und da einem versprengten Erythroblasten. Nur diese Fälle würden es sein, welche im vollen Sinne des Wortes die von Biermer ursprünglich gewählte Bezeichnung «progressive perniziöse Anaemie» verdienen.

Damit haben wir glücklich wieder den Weg zur gewöhnlichen Perniziosa zurückgefunden. Ich habe Ihnen jetzt die beiden Extreme gegenübergestellt: einerseits die Fälle mit einem in vollster Vitalität durch die Schädlichkeit der Perniziosa getroffenen Markgewebe, andererseits jene Fälle, wo wirklich oder beinahe jede Spur einer Abwehr von seiten dieses Gewebes unterbleibt und die toxische Shokwirkung zu einem förmlichen Schwunde auch des ursprünglich vorhandenen Gewebes führen kann.

Zwischen den beiden Extremen aber gibt es ohne Frage nicht nur theoretisch sondern auch nach den Erfahrungen, welche uns die pathologische Anatomie geliefert hat, alle nur möglichen fließenden Übergänge. Wir sehen Fälle, wo wir schon klinisch eine gewisse Lässigkeit der Markreaktion erschließen können und wo nach relativ kurzem Kampfe tatsächlich eine Markerschöpfung eintritt, welche sich klinisch in einem progredienten Verlaufe mit gleichzeitigem Abnehmen der Regenerationserscheinungen und schließlich in deren fast völligem Schwunde zu erkennen gibt, und die anatomisch gekennzeichnet ist durch eine nur mangelhafte Ausbreitung des funktionie-

renden Markgewebes und durch dessen myeloblastische Degeneration bei unverhältnismäßiger Spärlichkeit des erythroblastischen Elementes.

Und so schließt sich der Kreis: während manche Fälle zugrunde gehen, indes ihr Blut noch alle Zeichen der vollen Reaktionsfähigkeit des Markes erkennen läßt und die Autopsie ein übermäßig erythroblasten- und granulozytenreiches Mark ergibt, zeigen andere zwar anfänglich eine gute Reaktion, doch ermüdet diese früher oder später, das Blutbild nähert sich gegen das Ende zu immer mehr jenem der aregeneratorischen Formen, und die Autopsie deckt eine mangelhafte Markhyperplasie mit geringer Entwicklung der Erythroblastenkomponente und mit myeloblastischer Degeneration des leukoblastischen Apparates auf; eine dritte Reihe endlich läßt von vornherein die Regenerationserscheinungen schon klinisch völlig vermissen und ist anatomisch durch das Fehlen der Markhyperplasie und häufig auch durch Atrophie des normalen Markbestandes gekennzeichnet.

Damit wäre, wie ich glaube, die Pathogenese der verschiedenen Arten der Perniziosa und der ihr wesensgleichen oder ihr doch mindestens äußerst nahestehenden Formen von haemolytischer Anaemie genügend und wohl für jedermann verständlich beschrieben. Aber auch damit sind noch nicht alle hiehergehörigen Fragen erledigt.

Andere Formen perniziosaartiger haemolytischer Anaemien unbekannter Herkunft.

Die klinische Beobachtung lehrt uns, daß es Fälle von offenkundig kryptogenetischen schweren Anaemien gibt, welche ohne Frage primär-haemolytischer Natur sind, welche auch durch ihren Verlauf die Überzeugung erwecken, daß bei ihnen eine lebhafte kompensatorische Markreaktion besteht, und die doch entweder nur haematologisch oder auch in einzelnen klinischen Zügen von dem typischen Bilde der Perniziosa abweichen. Ich spreche da zunächst auf Grund ganz persönlicher klinischer und anatomischer Beobachtungen, deren ich im Vorübergehen ja auch schon früher Erwähnung getan habe. Sie fallen leider in eine Zeit, da der haemolytische Ikterus und seine haematologischen Charaktere noch nicht entdeckt waren und wo also die Resistenzprüfung der Erythrozyten noch nicht vorgenommen wurde. Trotzdem glaube ich nach dem bereits oben angeführten anatomischen Befunde des einen Falles, welcher zur Autopsie kam, nicht zu der Annahme berechtigt zu sein, daß diese Fälle in die Gruppe des erworbenen haemolytischen Ikterus mit weitaus überwiegender klinischer Potenz der Anaemie

bei Zurücktreten des Ikterus gehören. Sie dürften sich noch etwas näher der echten Perniziosa anschließen, aber durch eine Schädlichkeit erzeugt werden, welche zwar auf die kreisenden Erythrozyten haemolytisch wirkt, dabei aber das Knochenmark und überdies mitunter auch Milz und Leber in einer anderen Weise trifft als die Noxe der gewöhnlichen Perniziosa. So könnten sie ein Bindeglied zwischen dieser und dem erworbenen haemolytischen Ikterus darstellen.

Es handelt sich um Fälle von ausgesprochen rekurrierendem Verlaufe mit schweren Nachschüben und ebenso ausgesprochenen Besserungen, bei denen auch, den bezüglichen Krankheitsphasen entsprechend, manchmal enorm zahlreiche polychromatische Erythrozyten und verschieden zahlreiche Erythroblasten zur Beobachtung kommen, bei denen aber auf der anderen Seite eine ausgesprochene Makrozytose und Megaloblastose fehlt, auch die Poikilozytose stark in den Hintergrund tritt; auch besteht keine ausgesprochene Leukopenie, sondern annähernd normale Leukozytenzahl, und die Lymphozyten treten in keiner Krankheitsphase stärker in den Vordergrund. Mitunter entsteht bei den schweren Nachschüben ein deutlicher Ikterus geringen Grades, wie auch bei echter Perniziosa oder bei den überwiegend anaemischen Formen aus der Gruppe des haemolytischen Ikterus. — Dabei ist aber (bis auf einen Fall) die Milz auffällig stärker geschwellt gewesen als bei gewöhnlicher Perniziosa, und in dem einen Falle, welcher zur Sektion kam, war auch die Leber sehr vergrößert und derb, so daß an zirrhotische Veränderungen als Begleiterscheinung des Krankheitsprozesses gedacht werden mußte. Die Autopsie dieses Falles ergab auch tatsächlich einen zirrhoseartigen Umbau der Leber mit Bindegewebsvermehrung und ergab im Knochenmarke eine Unmasse von ganz eigenartigen lymphoidzelligen knötchenartigen Bildungen, welche ich nach der ganzen Morphologie, den Zusammenhängen und meinen Erfahrungen bei echten perniziösen Anaemien für umschriebene Myeloblastenherde erklären muß. Außerdem fand sich eine ungewöhnliche Anordnung der Siderose, welche hauptsächlich die Nierenepithelien der gewundenen Kanälchen und in viel geringerem Grade die Milz betraf, die Leber aber überhaupt anscheinend frei ließ. Ob die anderen Fälle anatomisch mit diesem einen wirklich annähernd übereingestimmt hätten, weiß ich natürlich nicht, jedenfalls aber war bei ihnen klinisch eine nur annähernd ähnliche Leber-

affektion nicht nachzuweisen, während das haematologische Bild in allen wesentlichen Punkten das gleiche war. Ich kann sonach gar nicht behaupten, daß es sich um einen einheitlichen Typus handelt, sondern nur, daß hier eine offenkundig eigenartige Krankheitsgruppe vorliegt, welche der Perniziosa nahesteht, also perniziosaartig ist, aber ganz sicher nicht zur echten Perniziosa gehört.

Wir kommen durch diese Fälle unwillkürlich mit drei Namen in Berührung, welche leider allzuviel gebraucht werden und für die wohl den meisten, welche sie verwenden, überhaupt ein Begriff, zum mindesten ein halbwegs klarer Begriff fehlt. Ich meine die Namen Anaemia splenica, Leukanaemie und Bantische Krankheit. Ich muß also doch in aller Kürze auch zu diesen Benennungen Stellung nehmen und untersuchen, ob sie für uns eine Berechtigung haben, und wenn ja, welchen Begriff wir dann mit ihnen verbinden sollen.

«Anaemia splenica».

Der Name «Anaemia splenica» ist nichts anderes als ein bloßer Sammelname für Krankheitsbilder, welche klinisch durch Milztumor und Anaemie ausgezeichnet sind, welche man aber ihrem Wesen nach bisher weder klinisch noch anatomisch zu kennzeichnen imstande war. Es gibt also keinen weiteren Inhalt für diesen Namen als ihn seine beiden Wortkomponenten angeben; von einer «Krankheit» Anaemia splenica zu reden ist heute ein Unding. Die Bezeichnung eines Krankheitsfalles als Anaemia splenica ist dementsprechend auch gar keine Diagnose, sondern nur eine klangvollere Umschreibung des «ignosco». Das Bestreben jedes Klinikers muß es natürlich sein, derartige Namen so selten als möglich anzuwenden, denn ihr Gebrauch bedeutet eben den Verzicht auf jeden Versuch, in das Wesen der Krankheit einzudringen. Der Kliniker darf eine solche Benennung höchstens unter Anführungszeichen und mit bedauerndem Achselzucken verwenden, wenn alle seine Bemühungen, Klarheit zu schaffen, gescheitert sind. Dadurch, daß von manchen Seiten auch das Symptombild der sogenannten Anaemia infantum pseudoleukaemica gleichfalls in den Rahmen der Anaemia splenica aufgenommen wurde, wird die Bedeutungslosigkeit dieser Benennung nur noch größer. Wir haben ja doch die Aufgabe, Bezeichnungen, welche offenkundig verschiedenartige Dinge gewisser äußerer Ähnlichkeiten wegen zusammenfassen, nach Maßgabe der fortschreitenden Erkenntnis in ihre einzelnen Bestandteile aufzulösen und ihr Geltungs-

gebiet damit immer mehr einzuschränken, nicht die, es ganz unberechtigterweise noch zu erweitern.

Ich selbst bin ein Feind jeder derartigen Namengebung. Und geradeso wie der Name Pseudoleukaemie seit dem Jahre 1903 aus der Reihe der von mir gebrauchten Krankheitsbenennungen endgültig und vollkommen verschwunden ist, so habe ich auch den Namen Anaemia splenica, den ich früher kaum ein paarmal und stets nur unter Anführungszeichen gebrauchte, seit vielen Jahren überhaupt nicht mehr verwendet. Umschreiben Sie einen solchen Fall, den Sie nicht sicher definieren können, durch peinlichste Analyse der Einzelsymptome und Erforschung der Ätiologie und Pathogenese soweit als Sie es vermögen, ohne ihm einen Namen zu geben; und nur wenn Sie weder die Anaemie, noch den Milztumor in Bezug auf ihre Entstehungsart (Pathogenese) zu kennzeichnen vermögen, auch nicht mit Wahrscheinlichkeit, und wenn Sie auch über die gegenseitigen Beziehungen keine begründete Vorstellung fassen können, nur dann mögen Sie meinetwegen in der Verzweiflung zu dem gehaßten Namen greifen. Sie sagen ja keinem Menschen mehr damit als: «der Kranke hat eine Milzschwellung und eine Anaemie». Ich glaube aber, daß Sie ehrlicher handeln, wenn Sie sich so ausdrücken und noch dazusetzen, daß Sie die Entstehung und den Zusammenhang beider nicht zu erklären vermögen, als wenn Sie dieses Unvermögen durch die Scheindiagnose «Anaemia splenica» bemänteln. Wenn man etwas trotz redlichen Bemühens nicht ergründen kann, braucht man sich dieser Tatsache auch nicht mehr zu schämen — umso weniger, wenn es andere auch nicht weiter bringen!

«Leukanaemie».

Kaum um einen Unterton besser gesinnt stehe ich der Bezeichnung «Leukanaemie» gegenüber.

Sie stammt bekanntlich von Leube*) her, welcher sie für eine tödlich verlaufende, schwerste Anaemie (250.000 Erythrozyten!) mit hohem Färbeindex, mit Vorhandensein von Megalozyten, Normo- und Megaloblasten und mit einer Leukozytose geringen Grades, aber unter Vorhandensein von zahlreichen neutrophilen Myelozyten verwendete, weil er meinte, es dürfte sich um eine Mischform von perniziöser Anaemie und Leukaemie handeln. Arneth hat den zugehörigen Blutbefund ausführlich beschrieben**) und sich später noch einmal mit

*) Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellschaft in Würzburg, 1910, siehe bei Arneth.
**) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 69.

vollem Mißerfolge in der Stellung der Diagnose versucht *) — er fiel einer miliaren Knochenmarkskarzinose, die von einem latent gebliebenen skirrhösen Magenkarzinome ausgegangen war, zum Opfer; in einem dritten Falle lag offenkundig eine rachitische Anaemia infantum pseudoleukaemica vor. Durch dieses diagnostische Mißgeschick scheint Arneths Begeisterung ganz wesentlich abgekühlt worden zu sein, denn aus einer späteren Darstellung **) gewinnt man den Eindruck, daß er den Namen nur seinem Chef Leube zuliebe aufrecht zu erhalten bestrebt ist.

In Wirklichkeit ist schon der erste Fall weder eine perniziöse Anaemie, noch eine Leukaemie, sondern offenkundig eine sehr schwere akute, infektiöse oder toxische Anaemie mit leukozytotischer Markreaktion, bei welcher ja ein Wert von 13% Myelozyten gar nichts so übermäßig Seltenes darstellt. — Welches Unheil aber eine solche in der besten Absicht gewählte Bezeichnung in unkritischen Köpfen, welche ebensogerne jederzeit eine neue Diagnose stellen möchten, wie sie jedes neue Medikament, kaum geboren und durch eine bezahlte Lobrede «eingeführt», ihren unschuldigen Kranken vorsetzen, anzurichten vermag, das zeigt wieder die Anwendung, welche dieser Name sich in der Folgezeit hat gefallen lassen müssen. Ich will damit nicht ein paar ernst gemeinte und ernst zu nehmende Veröffentlichungen treffen, sondern die unter Ausschluß der größeren Öffentlichkeit blühende private Diagnostik. — Aber auch was unter dem Namen «Leukanaemie» seit Leube veröffentlicht worden ist, hält oftmals einer nur halbwegs eingehenden Kritik nicht stand. Es sind darunter zunächst einmal Fälle von ganz zweifellosen akuten Leukaemien lymphatischer und myeloider Natur, mag auch der Leukozytenbefund im Blute nur subleukaemisch gewesen sein. Es geht aber doch nicht an, derartige Fälle, welche sowohl nach dem Blutbilde als nach dem anatomischen Befunde in ihrem Wesen sicher zu erklären sind, einer Anaemie von bedeutender Schwere und einer verschieden großen Zahl von Erythroblasten zuliebe mit einem neuen Mischnamen zu bezeichnen, weil ja eben gar keine Mischung vorliegt, sondern die Anaemie eine ganz gewöhnliche und simple Folgeerscheinung der leukaemischen Markveränderung darstellt! Daß es Fälle gibt, wo schwer anaemische Er-

*) Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 54. 1904.
**) Diagnose und Therapie der Anaemien. Würzburg, 1907 (Stuber).

scheinungen mit einem schwer deutbaren Leukozytenbefunde zusammentreffen, und daß es nicht immer möglich ist, schon klinisch vollständige Klarheit über das eigentliche Wesen des Prozesses zu gewinnen, soll ja nicht geleugnet werden; aber dann sind sie doch entweder eine «atypische» Leukaemie oder eine «atypische» Anaemie oder etwas Drittes, niemals aber eine Mischung von Leukaemie und perniziöser Anaemie. Was soll da also der irreführende Name ?

Trotzdem ich somit den Namen Leukanaemie ebenso ablehnen muß wie früher die Bezeichnung Anaemia splenica, so fällt es mir doch nicht ein zu leugnen, daß es wirklich Fälle von schweren Anaemien gibt, welche schon klinisch in ihrem Leukozytenbilde auffällig von den gewöhnlichen Typen abweichen und welche auch anatomisch selbst bei genauer histologischer Untersuchung eine schwer zu definierende Stellung einnehmen. Die besten Belege für derartige Vorkommnisse finden sich in der schon wiederholt angeführten Arbeit von E. Meyer und Heineke, und die Schwierigkeiten, welche sich histologisch ergeben, beziehen sich auf die Differenzierung gerade gegenüber myeloid-leukaemischen Veränderungen. Das erscheint auf den ersten Blick paradox, ist aber doch sehr natürlich. Die anatomische Grundlage der myeloiden Leukaemie ist ja nichts anderes, als eine vorwiegend leukoblastische Markhyperplasie, die sich nicht nur innerhalb des Knochensystemes vorfindet, sondern auch zu einer gewöhnlich im höchsten Grade ausgedehnten myeloiden Umwandlung der Milzpulpa und zu verschiedengradig entwickelten perivaskulären myeloiden Zellbildungsherden in der Leber, der Niere, den Lymphdrüsen, im Perioste oder beliebig sonstwo führt. Wir wissen aber nun und haben das im Laufe dieser Vorlesungen wiederholt an den verschiedensten Stellen hervorgehoben, daß einerseits diese myeloiden Zellformationen immer alle zelligen Einheiten des Markgewebes enthalten, wenn auch nicht immer in gleichem Mischungsverhältnisse, daß also auch in den extramedullären myeloid-leukaemischen Hyperplasien Erythroblasten und Erythrozyten zu finden sein müssen; und wir wissen auf der anderen Seite, daß sowohl bei akuten, mit Leukozytose einhergehenden Infektionen wie auch bei schweren infektiösen oder toxisch-haemolytischen Anaemien sich genau an denselben Stellen wie bei der myeloiden Leukaemie extramedulläre myeloide Zellbildungsherde als Zeichen der kompensatorisch gesteigerten Regenera-

tion entwickeln. Im Prinzipe ist also das Gewebe in allen drei Fällen das gleiche, seine Entwicklung wird nur von verschiedener Mächtigkeit sein und einmal wird die erythroblastische, einmal die granulozytäre Differenzierungsrichtung die Oberhand haben; das sind aber nur graduelle Unterschiede, und der Anatom kann tatsächlich in sonst unausgesprochenen Fällen in schwere Verlegenheit kommen — aus der ihm eigentlich nur der Kliniker helfen kann, wenn es nicht etwa der Bakteriolog vermag.

E. Meyer und Heineke haben in dieser Hinsicht ein ganz außerordentlich schönes Beobachtungsmaterial zur Verfügung gehabt und sie führen einige Fälle an, in welchen sie trotz eingehender histologischer Untersuchung anatomisch ebensowenig wie klinisch zu einer sicheren Entscheidung über die Natur des vorliegenden Krankheitsprozesses zu kommen vermochten. Trotzdem sagen sie: «Der Ausdruck Leukanaemie mag für den klinischen Gebrauch für manche Fälle ja der Kürze halber brauchbar sein, man darf nur nicht in ihm das Kuriosum einer Kombination zweier Krankheitsbilder erblicken; denn es liegt im Wesen der Sache, daß wir bei Leukaemie (gemeint ist natürlich die myeloide) und perniziöser Anaemie auffallende Übereinstimmung in der Art der Blutbildung finden.» — In allen beobachteten Fällen handelte es sich bei ihnen um Krankheitsprozesse unbekannter Ätiologie, welche mehr oder weniger rasch, aber regelmäßig ohne jede Remission unaufhaltsam fortschreitend unter dem klinischen Bilde einer progressiven schwersten Anaemie mit oder ohne haemorrhagische Diathese und mit oder ohne auffälligen Milztumor zum Tode führten. Anatomisch wurde dann im Knochenmarke entweder eine uncharakteristische Hyperplasie oder sogar eine Atrophie bzw. Reaktionslosigkeit gefunden, während in allen Fällen die Milzpulpa und mehr oder weniger auch die Lymphdrüsen eine typische myeloide Umwandlung erkennen ließen. Die auffälligsten Befunde aber lieferte immer die Leber. Während die Autoren bei typischer Perniziosa nur im periportalen Gewebe myeloide Zellbildungsherde vorfanden, beobachteten sie in diesen fraglichen Fällen zum Teile neben diesen periportalen Herden, zum Teile ohne sie besondere Veränderungen: In zwei Fällen, von denen der eine von Kerschensteiner*) unter der Bezeichnung

*) Münchner med. Wochenschr., 1905, Nr. 21.

Leukanaemie veröffentlicht worden war, bestand eine enorme, zum Teile buchtige Erweiterung der Leberkapillaren, welche vollgepfropft waren mit Massen von Normoblasten, ferner mit lymphozytenähnlichen einkernigen Zellen, vereinzelten Riesenzellen und eosinophilen Myelozyten. — In einem dritten Falle beobachteten sie neben ähnlichen intrakapillären Zellanhäufungen, in welchen die Erythroblasten gegenüber lymphoiden Zelltypen zurücktraten und auch spärliche Myelozyten und polymorphkernige Leukozyten vorhanden waren, auch auffällig ausgedehnte periportale myeloide Herde, welche hauptsächlich aus lymphoiden Zellen bestanden. Dieser Fall hatte schon klinisch im Blutbilde sehr zahlreiche basophile (lymphoide) Markzellen aufgewiesen (20—24%). — Bei einem vierten Falle, den ich schon klinisch als eine akute myeloide (submyelaemische) Leukaemie agnoszieren zu dürfen glaube, fanden sie das Knochenmark in Rippen und Femur als untätiges Fettmark, dagegen weitgehende myeloide Umwandlung in Milz, Lymphdrüsen und Leber, und speziell in letzterer wiesen die intra- und extrakapillären Zellhaufen ein rein leukoblastisches Gepräge auf, während Erythroblasten geradezu vollkommen fehlten. Diesen Fall halte ich also für sicher akut-myeloleukaemisch, und vielleicht gehört auch der dritte Fall in diese Gruppe, während die beiden erstgenannten Fälle wohl eher als ungewöhnliche Reaktionen bei schwerer toxischer Anaemie aufzufassen sein dürften.

Wollte man ausschließlich für solche bei abschließender klinischer und anatomischer Untersuchung unklar bleibende Fälle die Bezeichnung Leukanaemie anwenden, ohne jeden anderen Hintergedanken als eben den, daß man trotz aller Bemühungen zu keiner Klarheit gelangen konnte, in welche Gruppe die Fälle eigentlich gehören, so wäre gewiß dagegen an sich nichts zu sagen. Weil die Bezeichnung aber auch hier nichts nützt und andererseits zu allerlei Unfug Veranlassung gibt, vermeide ich sie überhaupt und möchte auch Ihnen den gleichen Rat erteilen.

«Morbus Banti».

Und jetzt bleibt uns noch der M o r b u s B a n t i zur kritischen Besprechung übrig. — Es unterliegt aber gar keinem Zweifel, daß jene Krankheitsbilder, welche diesen Namen wirklich verdienen, unter keinen Umständen hieher gehören, denn der Charakter der sie begleitenden Anaemie schließt eine primär-haemolytische Pathogenese aus. Ich habe also wirklich

trotz der äußeren Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen (Milzschwellung und Anaemie) keine Veranlassung, diese Fälle hier weiter zu besprechen und spare mir das für eine spätere passende Gelegenheit auf. Nur das eine möchte ich hier sagen, daß nämlich für mich nur d a s als Morbus Banti existiert, was B a n t i selbst als solchen beschrieben hat, und nicht das, was man in der medizinischen Welt als Morbus Banti laufen läßt. Es gilt da genau dasselbe, was ich bezüglich der mißbräuchlichen Verwendung der Bezeichnung Leukanaemie gesagt habe.

Mit der Ausscheidung der Bantischen Krankheit aus der Gruppe der haemolytischen Anaemien habe ich nun das ganze Gebiet erledigt, das ich als der Perniziosa nahestehend oder innig verwandt in Bezug auf Pathogenese, pathologische Anatomie und größtenteils auch in Bezug auf die Klinik hauptsächlich zum Zwecke der vollkommen sicheren Umschreibung des Begriffes der echten Perniziosa und zur Klärung der Grundlagen für die Differentialdiagnose vor der Perniziosa selbst besprechen zu müssen geglaubt habe.

*

Einteilung der primär-haemolytischen Anaemien.

Ich möchte Ihnen jetzt nur noch durch ein kleines Schema einen Überblick bieten über das ganze Gebiet der primär-haemolytischen Anaemien, um Ihnen die Gruppierung all' dessen, was ich diesbezüglich in bunter Folge, wie es eben der Fluß der Gedanken mit sich brachte, besprochen habe, zu erläutern. Wir können darnach die primär-haemolytischen Anaemien etwa in folgender Weise einteilen und gruppieren:

I. Gruppe des haemolytischen Ikterus (mit herabgesetzter Erythrozytenresistenz):
  A) Haemolytischer Ikterus kryptogenetischen Ursprunges,
    1. familiär und vererbbar,
    2. konstitutionell, aber vereinzelt,
    3. erworben;
  in allen drei Gruppen:
    a) Formen mit Vorwiegen des Ikterus,
    b) Formen mit Vorwiegen der Anaemie.
  B) Symptomatischer haemolytischer Ikterus bei Karzinom, Blutungsanaemie, Tuberkulose, Lues.

II. Haemolysin-Ikterus (C h a u f f a r d); ohne Herabsetzung der Erythrozytenresistenz durch Haemolysinwirkung erzeugt.

III. Perniziöse Anaemie
- A) mit vollkommen unbekannter Ätiologie,
- B) mit einem bekannten ätiologischen Teilfaktor, und zwar
  - a) Bothriozephalus,
  - b) Schwangerschaft,
  - c) Lues.

IV. Kryptogenetische perniziosaartige haemolytische Anaemien,
- A) rekurrierend und chronisch, aber mit einem vom Typus der Perniziosa abweichenden Blut- und klinischen Bilde,
- B) akut oder subakut, progressiv, aber **mit** Markregeneration,
- C) subakut und progressiv infolge fehlender Markreaktion (aplastische haemolytische Anaemien).

V.) Symptomatische haemolytische Anaemien
- A) bei schweren Infektionen,
- B) bei Karzinom (?),
- C) bei Leukaemien und verwandten Erkrankungen.

*

Von diesen Erkrankungsformen wurden die sämtlichen Typen des haemolytischen Ikterus und der Haemolysin-Ikterus **Chauffards** bereits vollkommen in ihrer Pathologie und Klinik in dieser Vorlesung abgehandelt, von allen übrigen Formen wurde vor allem die Pathogenese besprochen und wurden die Zusammenhänge untereinander erörtert. Es bleibt uns sonach noch zu erledigen die Besprechung der Klinik, der Haematologie und der Behandlung der typischen perniziösen Anaemie und die Klinik und Haematologie der perniziosaartigen haemolytischen Anaemien. Von den symptomatischen haemolytischen Anaemien soll hier nur in einem kurzen Anhange die Rede sein, während die weitere Erörterung bei Besprechung der Haematologie der betreffenden Primärerkrankungen ihre Stelle finden wird.

37. Vorlesung.

(IV. Klinisches Bild der perniziösen Anaemie.)

Meine Herren! Wir wenden uns hiermit zur Klinik der perniziösen Anaemie.

Zunächst muß ich Ihnen da alles das ins Gedächtnis zurückrufen, was ich über die Auffassung und Abgrenzung dieses Krankheitsbildes in den letzten drei Vorlesungen gesagt habe. Waren sie doch eigentlich alle drei dem Zwecke gewidmet, der Umschreibung, Abgrenzung und Definition der Pathogenese unseres Krankheitsbildes zu dienen und verwandte oder ähnliche, aber nicht identische Krankheitsprozesse durch Schilderung ihres Wesens und ihrer Entstehung Ihrer Erkenntnis so nahe zu bringen, daß Sie jetzt mit einer gewissen Beruhigung an das Studium der Perniziosa selbst herangehen können und mit der Überzeugung: Wenn ich jetzt noch dieses Krankheitsbild selbst werde kennen gelernt haben, dann glaube ich wirklich, mich auf dem Gebiete der haemolytischen Anaemien soweit auszukennen, als es der heutige Stand unseres Wissens gestattet.

Pathogenetische Kennzeichnung und Abgrenzung der Perniziosa.

Eine strenge wissenschaftliche Definition der Krankheit ist noch nicht möglich, weil wir ihre Ätiologie nicht kennen. Aber gerade diese unbekannte Herkunft ist einer der wichtigsten Charaktere unseres Bildes, ebenso wie der bald zu besprechende und recht kennzeichnende Blutbefund.

Exogene u. endogene ätiologische Teilfaktoren.

Wir haben aber bereits gesehen, daß die Entstehungsbedingungen der Perniziosa komplexer Natur sind und daß mindestens ein unerläßlicher Faktor im Organismus selbst liegen muß, während ein anderer Faktor auch von außen stammen kann. Dieser letztere Faktor ist hie und da unserer Erkenntnis zugänglich, so daß wir neben jenen Formen der Perniziosa, die uns ätiologisch vollkommen unklar sind, auch solche anerkennen müssen, bei welchen uns ein exogener Teilfaktor der Ätiologie, welcher offenbar nur die Rolle hat, die endogenen ätiologischen Faktoren zu aktivieren, bekannt ist. Als solche aktivierende Teilfaktoren haben wir die Schwangerschaft, die Lues und vor allem die Infektion mit Bothriocephalus latus kennen gelernt. Es ist jedoch durchaus naheliegend anzunehmen, daß auch noch andere derartige ätiologische Teilfaktoren bestehen und gelegentlich auch unserer Erkenntnis zugänglich werden.

An sich aber sind alle diese exogenen Faktoren nicht imstande, die Erkrankung zu erzeugen, sondern sie lösen nur ihren Ausbruch bei bestehender individueller Disposition aus, das heißt also bei Vorhandensein der endogenen ätiologischen Teilfaktoren, welche uns unbekannt sind. Wir sind also nicht berechtigt, von einer perniziösen Bothriozephalus-, Schwangerschafts- oder Syphilis-Anaemie zu sprechen, sondern dürfen strenge genommen nur Ausdrücke gebrauchen wie: «durch Bothriozephalus, durch Schwangerschaft, durch Syphilis ausgelöste perniziöse Anaemie».

Die durch diese Faktoren ausgelösten haemolytischen Anaemien müssen auch durchaus nicht immer den haematologischen Charakter einer Perniziosa tragen, sondern können gelegentlich auch als atypischere Formen haemolytischer Anaemie verlaufen. Ob da die endogenen Faktoren von anderer Beschaffenheit sind, oder ob es sich nur um eine verschiedene Stärke und einen verschiedenen Mechanismus der Einwirkung gleichbleibender Faktoren handelt, ist uns derzeit unergründlich.

Die endogenen ätiologischen Teilfaktoren scheinen nicht immer ausschließlich konstitutioneller Natur zu sein, obwohl in sehr vielen Fällen die Anschauung von Schauman zu Recht bestehen dürfte, daß die perniziöse Anaemie nur als ein Zweig an dem großen Baume der Degeneration aufzufassen sei. Es dürfte aber auch bei

vorhandener konstitutioneller Minderwertigkeit noch eine ganz bestimmte zeitweilige Disposition im inneren Zelleben notwendig sein, was daraus hervorgeht, daß derselbe exogene Teilfaktor einmal bei dem gleichen Individuum den Ausbruch der Krankheit auslöst, später aber trotz neuerlichen Aktivwerdens nicht mehr. So hat Schauman die Beobachtung gemacht, daß manche Kranke ein erstesmal beim Parasitismus des breiten Bandwurmes an perniziöser Anaemie erkrankten, dann durch Abtreibung des Wurmes geheilt wurden, später sich wieder den Wurmparasitismus zuzogen und trotzdem nicht mehr anaemisch wurden. Ebenso berichtet Naegeli über die Beobachtung, daß eine Frau, welche bei einer früheren Schwangerschaft perniziös-anaemisch wurde und bei der nach der Entbindung eine vollständige Dauerheilung eintrat, später eine neuerliche Schwangerschaft ganz normal durchmachte, ohne wieder anaemisch zu werden.

Diese Beobachtungen haben mich zu der Annahme geführt, daß sich die individuelle endogene Disposition für unsere Krankheit wieder aus mehreren Teilfaktoren zusammensetze, die zum Teile auch nur zeitweilig vorhanden zu sein brauchen, und aus diesem Grunde habe ich auch früher, als ich Ihnen die Bedeutung der bekannten Teilfaktoren an einem Beispiel erläutern wollte, von mindestens drei Faktoren, a, b und c gesprochen.

Die Erkenntnis bestimmter exogener Teilursachen der Perniziosa hat zu weitgehenden Forschungen über deren Natur geführt, über welche ich Ihnen schon in der 34. und 35. Vorlesung ausführlich berichtet habe. Im wesentlichen hatten diese Forschungen das Ergebnis, daß zunächst im breiten Bandwurm haemolytisch wirksame Substanzen nachgewiesen wurden und daß es gelang, mit ihrer Hilfe ähnlich wie mit Blutgiften experimentell anaemische Zustände zu erzeugen, welche allerdings niemals den haematologischen Typus einer Perniziosa erkennen ließen und auch relativ geringgradig waren, oder aber bei größerer Stärke akut zum Tode führten. Diese Unterschiede gegenüber der menschlichen Perniziosa sind durchaus begreiflich, da man ja die individuelle Disposition zu einer perniziösen Anaemie bei den Tieren nicht experimentell zu erzeugen vermag. Weiterhin ist es dann gelungen, in beinahe allen tierischen

Parasiten des Darmtraktes haemolytisch wirksame Substanzen nachzuweisen, und endlich kam man dazu, auch die menschlichen Eingeweide selbst in dieser Hinsicht zu untersuchen, da durch bestimmte klinische und histologische Befunde wiederholt der Verdacht wachgerufen worden war, daß eine primäre Erkrankung der Magen- und Darmschleimhaut den Anstoß zum Ausbruche der perniziösen Anaemie zu geben vermöge. Tatsächlich konnte man nun in dem Sekrete des Pankreas und in den Extrakten sowohl der normalen als der von Kranken mit perniziöser Anaemie herstammenden Schleimhaut des Magens und Dünndarmes haemolytisch wirksame Körper nachweisen. Es gelang weiters festzustellen, daß es sich um haemolytisch wirksame Lipoide handle, und man glaubte sogar bereits in der Ölsäure den anzuschuldigenden Körper gefunden zu haben. Diese Annahme scheint allerdings durchaus nicht gesichert, weil sich herausgestellt hat, daß die Lipoide dieser Extrakte außerordentlich veränderliche Körper sind, aus denen bei den gewöhnlichsten Manipulationen Ölsäure freigemacht wird.

Da aber einerseits bei der unendlichen Überzahl der an Darmparasiten erkrankten Menschen, obgleich diese Parasiten haemolytisch wirksame Lipoide enthalten, keinerlei haemolytisch-anaemische Erscheinungen auftreten, und da andererseits auch aus den Extrakten perniziös anaemischer Magen-Darmschleimhaut von den meisten Untersuchern nicht mehr und nicht haemolytisch wirksamere Lipoide als aus normalen Schleimhäuten dargestellt werden konnten, ist es unmöglich anzunehmen, daß diese Körper selbst und unmittelbar die allein maßgebenden Ursachen der haemolytischen Anaemie sind. Entweder müssen bei den erkrankenden Menschen diese Stoffe in abnormer Weise resorbiert werden, oder aber sie müssen, in normaler Weise resorbiert, im Organismus selbst in einer ihre haemolytische Wirksamkeit nicht zerstörenden, sondern vielleicht verstärkenden Weise weitergeführt werden. Vielleicht spielt in dieser Beziehung die Leber eine ausschlaggebende Rolle, da es gelang, in ihr bei perniziöser Anaemie reichlich haemolytisch wirksame Lipoide nachzuweisen, während sie normalerweise frei von solchen Stoffen ist, die allenfalls resorbierten also offenbar entweder vor ihrem Eintritt in die Leber oder in dieser unschädlich gemacht worden

sind. In dieser Hinsicht sind vielleicht auch die Vergiftungsversuche mit interner Darreichung von Toluylendiamin von Interesse, bezüglich welches Stoffes nachgewiesen werden konnte, daß er an sich in vitro unwirksam ist, während in der Leber der vergifteten Tiere große Mengen haemolytisch wirksamer Lipoide gefunden werden konnten.

Soweit glaubte ich in allgemeiner Fassung das wiederholen und zusammenfassen zu müssen, was ich Ihnen in den früheren Besprechungen über die Versuche zur Erforschung der Perniziosa-Ätiologie ausführlich mitgeteilt habe. Es ergibt sich aus diesen Funden die Möglichkeit, daß in Stoffen, welche aus dem stets krankhaft veränderten obersten Anteile des Magen-Darmtraktes bzw. aus seiner Schleimhaut stammen, ebenfalls ein faßbarer ätiologischer Teilfaktor der Perniziosa gelegen sein könne, ebenso wie etwa in dem vom breiten Bandwurm gelieferten haemolytisch wirksamen Lipoid. Auf diese Weise käme die seit langer Zeit wiederholt geäußerte und namentlich von Hunter und von Grawitz mit besonderem Nachdruck verfochtene Anschauung, daß die kryptogenetische Perniziosa, wenigstens in sehr vielen Fällen, gastro-duodenalen Ursprunges sei, einigermaßen wieder zu Ehren und es würde die Bedeutung der Schleimhautveränderungen im Magen und im obersten Dünndarm wieder erhöhtes Interesse und größere pathologische Dignität in Anspruch nehmen.

Die Lehre von Hunter.

In Bezug auf die Vorstellungen, welche über die Vorgänge im Verdauungstrakte, soweit sie für die Entstehung der Perniziosa in Betracht kommen sollen, bestehen, herrscht übrigens durchaus keine Einigkeit und, wie ich sagen muß, auch durchaus keine Klarheit. Hunter*) läßt die Hauptrolle schwer infektiöse Veränderungen in der Mundhöhle spielen, teils an der Zunge (Glossitis), teils am Zahnfleisch (Gingivitis und Alveolarpyorrhöe), teils sonst an der Mundschleimhaut (aphthöse Entzündung), indem er annimmt, daß von hier aus Bakterien und deren Gifte geschluckt werden, den Magen und Dünndarm infizieren und auf diese Weise hier Schleimhautentzündung und sekundäre Atrophie erzeugen, und daß die Gifte, welche von den entzündlichen Veränderungen in der Mundhöhle und im Magen-Darm-

*) Brit. med. Journ., 1896; Lancet, 1900 und 1903; Severest Anaemias, Bd. 1, London 1909.

trakte stammen, auf dem Wege der Pfortader in den Kreislauf aufgenommen werden und ihre haemolytische Wirksamkeit zur Geltung bringen. Der Ausdruck der infektiösen Natur der Erkrankung sei auch das remittierende Fieber, das sie begleitet, namentlich aber das charakteristischeste Merkmal ihrer Nachschübe darstellt. Nach Hunter ist also die perniziöse Anaemie im wesentlichen eine chronisch-rezidivierende Infektionskrankheit der Mundhöhle, des Magens und des oberen Darmabschnittes, also eigentlich eine Art chronischer Sepsis, die Blutveränderungen sind sekundär, ebenso etwa, wie das Fieber und die Durchfälle beim Typhus, und dementsprechend ist die Behandlung vor allem gegen die zugrunde liegende infektiöse Erkrankung zu richten: Es sind also die Veränderungen in der Mundhöhle energisch lokal zu behandeln, außerdem ist gegen die Magen- und Darmentzündung eine Desinfektion dieser Gebiete einzuleiten und schließlich wird sogar gegen die Allgemeininfektion eine (Antistreptokokken-) Serumbehandlung empfohlen.

Kritik von Hunters Auffassung.

Der zweite Hauptvertreter der Anschauung von einer gastrointestinalen Entstehung wenigstens des größten Teiles der Fälle von perniziöser Anaemie, Grawitz, tritt Hunters Ausführungen ganz energisch entgegen, und hier kann ich mit ihm einmal vollkommen sympathisieren. Es ist gar kein Zweifel, daß gewisse Veränderungen in der Mundhöhle, namentlich ein zumeist unerklärlich erscheinendes Brennen an der Zungenspitze und an den Zungenrändern, als dessen Grundlage höchstens eine lebhaftere Rötung und eine gewisse Schwellung kleinerer Papillenbezirke beobachtet werden kann, ferner kleine Aphthen der Mundschleimhaut — daß diese Veränderungen häufige und sehr frühe Begleitsymptome der Perniziosa darstellen. Gerade diese Erscheinungen habe ich sehr oft, mitunter schon Jahre vor dem eigentlichen, d. h. nachgewiesenen Ausbruch der Erkrankung anamnestisch feststellen können. Es unterliegt ferner keinem Zweifel, daß hie und da auch eine mangelhafte Mund- und Zahnpflege zu Veränderungen am Zahnfleisch und zu zeitweilig stärkeren Erscheinungen einer Gingivitis oder Stomatitis geführt hat. Aber daß das alles regelmäßige Erscheinungen in den Frühstadien der perniziösen Anaemie seien und daß sie eine überhaupt

über das alltägliche Maß hinausgehende Stärke und Bedeutung besitzen, ist mit aller nur möglichen Sicherheit und Entschiedenheit in Abrede zu stellen. Auch ein spezifischer Charakter wohnt diesen etwaigen Störungen nicht inne, sondern sie sind, wenn sie überhaupt bestehen, genau so beschaffen wie bei der großen Überzahl jener anderen Menschen, welche an ihnen leiden, ohne anaemisch zu werden. — Das an und für sich würde ja allerdings nach der schon wiederholt ausgesprochenen Anschauung über die Bedeutung ätiologischer Teilfaktoren nicht sehr von Belang sein. das Wichtigste aber ist die Inkonstanz aller dieser Erscheinungen und die völlige Harmlosigkeit der noch relativ am häufigsten zu beobachtenden Zungen-Papillitis. In späteren Stadien der Krankheit aber ist gewiß, wie auch Grawitz und H. Strauß*) annehmen, die bestehende Anaemie eben bereits der günstige Boden, auf welchem sich stomatitische Prozesse gerne ansiedeln.

Die Lehre von Grawitz.

Grawitz**) auf der anderen Seite baut seine Hypothese von der gastrointestinalen Entstehung der Mehrzahl aller perniziösen Anaemien auf dem Fehlen freier Salzsäure im Magensafte auf. Durch den Wegfall der antiseptischen Wirksamkeit der Magensäure soll einerseits die Möglichkeit gegeben sein, daß pathogene Organismen aus der Mundhöhle, welche verschluckt werden, sich auf dem günstigen Nährboden der Nahrungseiweißkörper vermehren und daß Giftstoffe, «welche sich infolge derartiger Infektion während der Passage durch den Dünndarm entwickeln, für den Eiweißbestand des Organismus gefährlich werden.» Auf der anderen Seite soll die Möglichkeit bestehen, daß infolge Mangels der Salzsäure-Pepsinwirkung «die Umwandlung der Eiweißmoleküle auf einer intermediären Stufe stehen bleibt, welche bei ihrer Resorption giftig zu wirken imstande ist.» «Aller Wahrscheinlichkeit nach dürften» sagt Grawitz — «diese beiden Faktoren gemeinsam ihre deletäre Wirkung ausüben.» Da aber Anazidität auch ohne derartige Folgen bestehen kann, muß eine vorübergehende Schwächung des erkrankenden Organismus angenommen

*) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 41. 1900; Berliner klin. Wochenschr., 1902. Nr. 34

**) Berliner klin. Wochenschr., 1898. Nr. 32. 1901. Nr. 24; Deutsche med. Wochenschr., 1904. Nr. 30-31; siehe sein Lehrbuch. 3. und 4. Auflage. Die angeführten Zitate stammen aus der 3. Auflage des Buches.

werden. Die von den Mundbakterien im Magen-Darmtrakte bei Fehlen der Salzsäure gebildeten Gifte wirken vorwiegend als Erythrozytengifte, unter Umständen aber auch ganz allgemein als Protoplasmagifte und vermögen sonach sowohl Anaemie als Kachexie zu erzeugen, ähnlich wie die Giftstoffe von Karzinomen. Die Entzündungsvorgänge und Atrophien der Magen-Darmschleimhaut spielen also hiebei keine ursächliche Rolle, sie sind vielmehr sekundär, vermögen aber doch ihrerseits die Anaemie verschlimmern zu helfen, weil sie die Assimilation der gewöhnlichen groben Tageskost beeinträchtigen, wenn sie auch nicht imstande sind, die Ausnützung einer leicht assimilierbaren Nahrung wesentlich zu schädigen. So entsteht durch das Zusammenwirken der Bakteriengiftstoffe, der giftigen Produkte eines pathologischen Eiweißabbaues und der mangelhaften Nahrungsausnützung «geradezu ein Circulus vitiosus, welcher in einer immer weiter fortschreitenden Anaemie endigt, wobei naturgemäß die Fähigkeit des Knochenmarkes, die Verluste an Blutzellen auszugleichen, einen sehr wichtigen Faktor bildet».

Eine Hauptstütze für seine Anschauung erblickt Grawitz in den Ergebnissen seiner therapeutischen Eingriffe bei dieser weitaus häufigsten Gruppe der perniziösen Anaemien, welche verhältnismäßig günstige Aussichten bietet. Nachdem schon Sandoz*) früher über günstige Erfolge einer systematischen Reinigung des Magen-Darmtraktes durch wiederholte Spülungen berichtet hatte, hat Grawitz diese Behandlung mit einer eigenen Diätvorschrift, welche wenigstens für den Anfang tierische Eiweißkörper möglichst vermeidet, zu einem Systeme vereinigt, durch das er wiederholt Heilungen von Fällen perniziöser Anaemie, bei welchen die genaue Aufnahme der Anamnese für einen gastrointestinalen Ursprung genügende Anhaltspunkte ergab, gesehen haben will.

Kritik der Anschauungen von Grawitz.

Es ist außerordentlich schwer, an diesen Hypothesen von Grawitz Kritik zu üben, weil es sich eben um Annahmen handelt, für welche Beweise nicht erbracht werden und wohl auch nicht leicht zu erbringen sind, und weil insbesondere der einzige Beweis, der angeboten wird, jener

*) Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1887.

durch die Wirkung der Therapie, nicht stichhaltig genug erbracht wird. Denn nirgends sind die Befunde von Grawitz, insbesondere die morphologischen Blutbefunde, welche eben Grawitz nicht als maßgebend für die Diagnose anerkennen will, mit solcher Klarheit und Vollständigkeit wiedergegeben, daß man mit voller Überzeugung sagen könnte: dieser geheilte Fall war wirklich eine echte Perniziosa. Bei manchen Fällen ist wieder die Beobachtungszeit eine so kurze, daß man durchaus nicht sicher sein kann, es handle sich um eine endgültige Heilung und nicht vielmehr um eine weitgehende und langedauernde Remission, wie sie auch sonst so häufig beobachtet werden. —

Ich will damit gar nicht sagen, daß ich an der Möglichkeit zweifle, es könne ausnahmsweise auch einmal durch eine solche Behandlung ein wichtiger ätiologischer Teilfaktor einer Perniziosa getroffen und beseitigt werden, und es könne auf diese Weise ebenso wie bei Beseitigung des durch Bothriozephalus oder Lues oder Schwangerschaft bedingten Teilfaktors ausnahmsweise einmal eine endgültige Heilung der Krankheit zustande kommen. Aber jedenfalls ist das, wenn es vorkommen sollte, unendlich viel seltener als Grawitz meint; denn andere Beobachter, welche eine strengere Kritik in der Diagnostik der perniziösen Anaemie walten zu lassen gewohnt sind, haben derartige Heilungen noch nicht gesehen. Darin stimmen Lazarus, Cabot und Naegeli mit einer Reihe anderer Autoren völlig überein, und ich kann ihre Beobachtungen noch durch gut 50 eigene Fälle vermehren, unter denen keine einzige Heilung mit Sicherheit festgestellt werden konnte, während vielmehr in allen Fällen, welche fortlaufend beobachtet werden konnten, unerbittlich der Tod das Ende der Krankheit war. Grawitz gehört leider zu jenen Autoren, welche eine perniziöse Anaemie durch alles mögliche entstehen lassen: so durch schwere Blutverluste, durch lokale Markschädigung infolge tertiärer Knochensyphilis oder Osteosklerose, durch «hygienische Schädlichkeiten», durch Kohlenoxyd, wahrscheinlich durch Blei und vielleicht auch durch Arsen und Morphium — und welche natürlich bei derartigem klinisch und namentlich haematologisch nach allen Richtungen auseinanderstrebendem Mischmasch einen charakteristischen

Blutbefund für perniziöse Anaemie nicht herauszufinden vermögen. Da ist wohl nichts zu bessern — habeant sibi!

Eigene Auffassung.

Wir müssen gegenüber solchen Verwischungsbestrebungen an dem festhalten, was ich über die Pathogenese und Abgrenzung unseres Krankheitsbildes in den vorhergehenden Vorlesungen unter allseitiger Begründung dargelegt habe. Als perniziös können wir nur jene Anaemien bezeichnen, welche erythrotoxischen, also primär-haemolytischen Ursprunges sind und deren uns in ihrer Gesamtheit noch unbekannte komplexe Schädlichkeit auch die proliferierenden Erythroblasten des Markgewebes zum mindesten bei längerer Einwirkungsdauer in einer ganz bestimmten Richtung schädigt, so daß durch die Vereinigung aller Momente ein durchaus eigenartiges Blutbild zustande kommt — insolange wenigstens, als überhaupt eine Markreaktion ausgelöst wird. Dies ist allerdings nicht die ausnahmslose Regel, und weil wir die krankmachende Schädlichkeit noch nicht kennen und weil andererseits das Blutbild bei Ausbleiben der Markreaktion nicht mehr in voller Gänze charakteristisch ist, so sind wir dermalen noch nicht imstande, mit Sicherheit festzustellen, ob manche, und dann welche Formen der primär-haemolytischen Anaemien mit fehlender Markreaktion ätiologisch der echten Perniziosa zugehören und welche nicht. Es bleibt uns also vorläufig nichts übrig, als alle haemolytischen Anaemien mit fehlender Markreaktion in eine eigene Gruppe zusammenzufassen und von der Perniziosa zu trennen, mit dem vollen Bewußtsein, daß vielleicht ein Teil dieser Fälle später einmal, wenn die Ätiologie der Perniziosa faßbar geworden sein wird, wiederum dieser als eine Untergruppe wird einverleibt werden müssen.

Dermalen bezeichnen wir sonach als Perniziosa nur jene Fälle primär-haemolytischer Anaemie, bei welchen aus dem eigenartigen Blutbilde auf eine bestehende und in bestimmter Richtung durch die krankmachende Schädlichkeit beeinflußte Markreaktion geschlossen werden kann. Auch unter diesen Fällen werden wir noch je nach dem Verlaufe subakute, trotz bestehender Markreaktion in einem Zuge fortschreitende, und chronisch-rekurrierende Fälle zu unterscheiden haben. Und weiterhin wird je nachdem, ob

uns die Ätiologie in ihrer Gänze unklar bleibt, oder ob wir einen ätiologischen Teilfaktor als solchen zu erweisen vermögen, hinwieder die Gesamtheit in kryptogenetische Formen und in Formen mit bekanntem ätiologischen Teilfaktor wie Bothriocephalus latus, Schwangerschaft oder Lues einzuteilen sein. Die Reihe dieser erkannten Teilfaktoren wird sich aber gewiß im Laufe der Zeit noch vermehren lassen.

Eine wirklich und rein symptomatische Form der perniziösen Anaemie aber vermögen wir nicht anzuerkennen. Wohl gibt es symptomatische Anaemien, welche an Schwere einer wohlentwickelten Perniziosa nichts nachgeben und welche in morphologischer Hinsicht manche Ähnlichkeit mit ihr haben, aber sogar pathogenetisch anders geartet sind, und fernerhin solche, die ihrer Pathogenese nach zwar als haemolytisch aufgefaßt werden müssen, aber blutmorphologisch in ausschlaggebenden Punkten mit dem Bilde der Perniziosa nicht übereinstimmen, deren Noxe demgemäß offenkundig verschieden ist, weil sie nicht die gleiche Markreaktion auszulösen vermag. Wir können demnach wohl von symptomatischen haemolytischen, dürfen aber nicht von symptomatischen perniziösen Anaemien sprechen. Gelegentlich kommt aber wohl eine Kombination von perniziöser Anaemie mit einer anderen aktiven Erkrankung vor, so mit beginnendem Magenkarzinom oder etwa mit Tuberkulose, ohne daß eine gegenseitige Abhängigkeit der beiden Erkrankungen bestünde.

Symptomatologie der Perniziosa.

Nach dieser neuerlichen kurzen Umgrenzung des Krankheitsbegriffes können wir nun in die Erörterung der klinischen Symptomatologie eingehen.

Sprechen wir zunächst über ihr Vorkommen je nach der geographischen Lage, nach den sozialen Verhältnissen, nach Alter und Geschlecht. — Es ist sehr begreiflich, daß eine genaue Aufstellung über diese Fragen nicht zu geben ist, weil eben die Diagnose einer perniziösen Anaemie durchaus nicht Sache eines jeden Arztes ist und weil selbst in

Krankenhäusern und Kliniken auch in der allerletzten Zeit noch verschiedene Anschauungen herrschen. Ich kann mich daher eigentlich nur auf meine eigenen Beobachtungen und die Mitteilungen von Lazarus und von Naegeli stützen, welche ja im wesentlichen mit gleicher Strenge in der Abgrenzung des Krankheitsbegriffes vorgehen wie ich.

Geographische Ausbreitung.

Die geographische Ausbreitung der haemolytischen Anaemien und im speziellen der Perniziosa scheint eine ganz allgemeine zu sein und es ist fraglich, ob gewisse Ländergebiete durch eine besondere Reichlichkeit ihres Auftretens gekennzeichnet sind. Naegeli sträubt sich gegen die bisher regelmäßig aufgestellte Behauptung, Zürich und Umgebung seien von der Krankheit besonders heimgesucht, gewissermaßen ihr klassisches Land. Es mag gewiß sein, daß eben dort, wo Biermer, H. Müller und Eichhorst der Erkrankung ihr besonderes Augenmerk zuwendeten, die Diagnose eben öfter richtig gestellt wurde und daß auch von dorther ein ungewöhnlich großer Teil der Fälle veröffentlicht wurde. Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte hat sich das aber doch gewiß annähernd ausgeglichen, und dennoch fällt es mir auf, daß gerade aus der Schweiz relativ am häufigsten Beobachtungen über haemolytische Anaemien bei Bandwurmerkrankung oder im Verlaufe der Schwangerschaft mitgeteilt werden, welche Vorkommnisse sonst gewiß zu den größten Seltenheiten gehören. Vielleicht spricht das doch für eine gewisse lokale Disposition; worin die gelegen sein könnte, ist allerdings unklar. Im übrigen kann ich Naegeli vollkommen zustimmen, daß eben die Krankheit dort am häufigsten beobachtet werden wird, wo sie am besten diagnostiziert, also am seltensten verkannt wird, etwa in den Universitätsstädten, und daß eine «Immunität» für keinen Ort anerkannt werden kann. — Für Berlin gibt Lazarus an, daß die Diagnose perniziöse Anaemie bei etwa 2‰ der in die städtischen Krankenhäuser aufgenommenen internen Kranken gestellt wurde. Jedenfalls geht aus derlei Beobachtungen hervor, daß die Erkrankung zwar nicht häufig, aber auch durchaus keine Seltenheit ist.

Bedeutungslosigkeit der sozialen Lage.

In den ersten Bearbeitungen des Stoffes wurde seit Biermer darauf hingewiesen, daß es sich hauptsächlich um eine Erkrankung der armen, unter schlechten sozialen

und hygienischen Verhältnissen lebenden Bevölkerungsschichten handle. Das ist, wie ich mit Lazarus und Naegeli übereinstimmend behaupten kann, sicher nicht richtig. Ich habe sie im Mittelstande eben so häufig wie bei armen Leuten und wiederholt in sehr wohlhabenden Kreisen beobachten können.

Vorwiegen des weiblichen Geschlechtes.

Was das Geschlecht betrifft, so wird ganz allgemein die Bevorzugung der Frauen anerkannt, die Angaben über das gegenseitige Verhältnis aber schwanken natürlich. In meinen eigenen Beobachtungen führen die Frauen mit einer Zweidrittelmehrheit, sowohl wenn ich die typischen Fälle von Perniziosa nehme, als wenn ich alle haemolytischen Anaemien zusammenrechne. Ich verfüge bis jetzt über 68 Beobachtungen haemolytischer Anaemien; davon sind 51 Fälle von typischer kryptogenetischer Perniziosa, unter ihnen 36 Frauen und 15 Männer; außerdem 12 Fälle von mehr oder weniger vom typischen Bilde der Perniziosa abweichenden, sicher primär-haemolytischen Anaemien, unter ihnen eine Schwangerschaftsanaemie: 9 Frauen und 3 Männer; weiters 4 Fälle von haemolytischer Anaemie mit minimaler oder fehlender Markreaktion: drei Männer und ein Mädchen, endlich eine akute haemolytische Anaemie, eine Frau betreffend: zusammen also 68 haemolytische Anaemien, und zwar 47 Frauen und 21 Männer. Bemerken will ich noch, daß auch die Beobachtungen über haemolytischen Ikterus, speziell über die erworbenen Formen, eine überwiegende Beteiligung der Frauen an der Erkrankung aufweisen.

Lebensalter.

Die Erkrankung tritt weiterhin in jedem Lebensalter auf, anscheinend mit einziger Ausnahme des früheren Kindesalters. Allerdings sind auch einzelne Fälle perniziöser Anaemie bei kleinen Kindern beschrieben worden, sie halten aber nach den gemachten Mitteilungen einer strengen Kritik durchwegs nicht stand. Das kann auf zwei Umstände zurückgeführt werden. Entweder sind tatsächlich in den ersten Lebensjahren im Organismus jene Bedingungen, welche das Entstehen und Wirksamwerden der komplexen Schädlichkeit der Perniziosa ermöglichen und vermitteln, nicht gegeben, oder aber die Schädlichkeit ist zwar da, aber der kindliche Organismus reagiert anders als der erwachsene. Wir beginnen zwar, ich wiederhole das,

schon mit dem ersten Tage unseres Lebens zu altern, und manche Kindesleichen weisen einen geradezu greisenhaften Marasmus einzelner Organe oder Gewebsysteme auf; aber für die Entstehung der Perniziosa ist eben offenbar eine Vielheit von Bedingungen erforderlich, und da ist es doch sehr viel unwahrscheinlicher, daß ein noch ganz unverbrauchter Organismus sie alle darbieten wird als ein schon im Kampfe ums Dasein abgenützter. Aber auch die zweite Möglichkeit, daß die Erkrankung zwar entsteht, aber nur unter einem anderen Bilde verläuft, namentlich unter einem abweichenden Blutbilde, läßt sich begründen. Der kindliche Organismus hat ein hyperaktives Blutbildungsystem, wie wir das schon besprochen haben, er antwortet auf alle Reize und Schädlichkeiten mit einem Überschwang und einer Polymorphie der Erscheinungen, welche dem späteren Alter fremd bleiben. Wie dem nun sei, Tatsache ist, daß bisher ein sicherer Fall von typischer Perniziosa im ersten Lebensdezennium noch nicht beobachtet wurde, und daß auch die Fälle im zweiten Dezennium noch sehr selten sind. Nur gerade perniziöse Anaemien bei Bandwurmerkrankung sind im zweiten Dezennium schon mehrfach gesehen worden. Das dritte Jahrzehnt dagegen stellt mit dem vierten und fünften schon die Hauptmasse der Erkrankungen; aber auch das sechste und siebente sind durchaus nicht selten betroffen und mehrere Beobachtungen beziehen sich auch auf das achte; ein 74 jähriger Mann aus Naegelis Beobachtungsreihe scheint augenblicklich den Altersrekord zu halten; meine älteste Patientin stand im 70. Lebensjahre.

Konstitutionelle und hereditäre Momente.

Wir haben früher so viel von der Krankheitsveranlagung sprechen müssen und haben gehört, daß Schaumann die Perniziosa für einen Zweig am großen Baume der Degeneration erklärt; wir müssen also auch auf die Konstitution der Erkrankten unser Augenmerk richten. Bisher ist das allerdings nicht systematisch geschehen, und wenn man sich auch bemühen wollte, die Krankheitsgeschichten diesbezüglich zu durchforschen, man würde die Arbeit sehr bald als aussichtslos aufgeben müssen. Das ist noch eine Aufgabe zukünftiger sorgsamer klinischer und anatomischer Studien von seiten eigens in dieser Richtung geschulter und erfahrener Forscher. Wir haben z. B. auf der Klinik von Neusser mehrere Fälle bei ausgesprochenem

Status lymphaticus beobachtet. Im allgemeinen können wir aber bisher nur sagen, daß die Erkrankung sowohl bei schwächlichen, zarten, mangelhaft genährten, hypoplastisch aussehenden Menschen als bei gut gebauten, gut genährten und kraftstrotzenden beobachtet werden kann und daß sich vorläufig in dieser Hinsicht keine weiteren Behauptungen aufstellen lassen. — Auch spielt die Vererbung mit Ausnahme der schon besprochenen Formen von familiärem haemolytischem Ikterus bei der ganzen Gruppe der haemolytischen Anaemien und insbesondere bei der Perniziosa keinerlei Rolle; es sind kaum vereinzelte Fälle eines mehrfachen Vorkommens der Erkrankung in einer Familie mitgeteilt worden, und diese sind nicht einmal einwandfrei.

*

Klinische Erscheinungen.

Bezüglich der subjektiven und objektiven klinischen Erscheinungen möchte ich mich nun der allergrößten Kürze befleißigen und überhaupt nur bei jenen Veränderungen einigermaßen verweilen, welche für die diagnostische, prognostische oder pathogenetische Beurteilung der Krankheit irgend eine wesentliche Bedeutung haben.

1) Gewöhnlich chronisch-rekurrierender Verlauf.

Einleitend wiederhole ich von den schon früher gemachten Feststellungen, daß die typische perniziöse Anaemie nur ausnahmsweise in einem Zuge fortschreitend verläuft, daß sie vielmehr in der unendlichen Überzahl der Fälle eine zumeist schleichend oder höchstens subakut einsetzende und dann unter Remissionen und Nachschüben rekurrierend verlaufende chronische Erkrankung darstellt, deren Dauer zum allermindesten — in den seltenen Fällen der erstgenannten Art — eine Reihe von Monaten, in der Regel aber mehrere Jahre beträgt. Bei diesen rekurrierenden Fällen hängt die Dauer des Gesamtleidens von dem Grade und von der Dauer der Remissionen ab; es gibt solche bis zu annähernd oder völlig normalen Zahlenwerten der Erythrozyten und des Haemoglobins und solche von ein-, selbst von zwei- bis fünfjähriger Dauer. In solchen Fällen, die regelmäßig zunächst als geheilt betrachtet werden, zieht sich die Erkrankung natürlich auf sehr viele Jahre hinaus; 5—8 Jahre sind öfters, ausnahmsweise auch 10 Jahre und einmal (von Hans Hirschfeld*) sogar 13 Jahre als Krankheitsdauer beobachtet worden.

*) Therapie der Gegenwart, 1907, Nr. 8.

2) Begünstigende Schädlichkeiten.

Über den Beginn der Erkrankung und über ihre ersten Erscheinungen erhalten wir von den Kranken fast immer nur mangelhafte Angaben, weil der Beginn oftmals so schleichend ist, daß die Betroffenen selbst auch nicht annähernd wissen, von welcher Zeit an sie ihr Kranksein datieren sollen. Dazu kommt noch, daß von den Patienten die Erscheinungen der Erkrankung außerordentlich oft mit Recht oder mit Unrecht in Verbindung und Zusammenhang gebracht werden mit Vorkommnissen ihrer Lebensführung oder mit andersartigen Krankheitsäußerungen, derart, daß man als objektiv urteilender Arzt nur mit äußerster Vorsicht eine Meinung über die Bedeutung etwaiger auslösender Gelegenheitsursachen und über den Krankheitsbeginn selbst aussprechen kann.

Es ist bei einer Erkrankung von unbekannter Ätiologie fast selbstverständlich, daß alle nur denkbaren Schädlichkeiten des Lebens mit ihrer Entstehung in Zusammenhang gebracht werden. Einmal sind es die schlechten sozialen Verhältnisse, die Unterernährung oder doch die unzweckmäßige Ernährung, die zu enge, zu dunkle oder gar feuchte Wohnung, einmal die ungünstigen Arbeitstätten, ein andermal langedauernde Einwirkung von Kälte oder Hitze, sehr häufig aber weiterhin übermäßige Anstrengung im Berufsleben, Sorge und Ärger, seelische Depression über Unglücksfälle in der Familie; oder aber wiederholte und einander rasch folgende Entbindungen, langedauernde Laktation, der Eintritt des Klimakteriums, endlich aber sehr häufig irgendwelche vorausgegangene Organerkrankungen, mit welchen der Ausbruch des Leidens in Zusammenhang gebracht wird.

Wir haben schon in der allgemeinen Besprechung der Anaemien dargetan, daß alle diese Momente, von wirklichen Erkrankungen abgesehen, selbst für die Entstehung symptomatischer Anaemien entweder gar keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung haben, die nämlich von begünstigenden und auslösenden Momenten. Genau so ist es natürlich bezüglich der Perniziosa. Jeder Mensch sucht einem angeborenen Drange entsprechend für seine Erkrankung irgend eine Ursache zu ergründen und rastet nicht eher, bis er entweder die wirkliche Ursache oder doch — einen Sündenbock gefunden hat, dem er sie aufhalsen kann.

Und als unterstützende Hilfsmomente können ja gewiß alle die angeführten Mühsale des menschlichen Lebens in Betracht kommen, insoferne, als sie die Widerstandskraft und vitale Energie des Organismus herabsetzen, die Energie der inneren Stoffwechselvorgänge ungünstig beeinflussen oder direkt krankhafte Lokalschädigungen erzeugen.

3) Anfangserscheinungen der Krankheit;

a) von seiten des Verdauungstraktes,

Im besonderen ist es nicht zu verkennen, daß anamnestisch gerade Störungen seitens des Verdauungstraktes sehr häufig angegeben werden, welche entweder dem Ausbruche der Erkrankung vorausgegangen zu sein scheinen oder als Frühsymptom der Krankheit selbst betrachtet werden können. So steht regelmäßig eine mehr oder minder vollkommene Appetitlosigkeit im Vordergrunde der Klagen und ebenso kommen häufig Darmstörungen in Form von Durchfallsneigung, welche wenigstens periodisch auftrat, zur Angabe. Manche Patienten wollen solche Zustände schon monate- oder selbst jahrelang beobachtet haben, ehe die ersten Erscheinungen, welche auf das Bestehen einer Anaemie selbst hinweisen würden, erkennbar wurden. Das sind jene Fälle, welche Grawitz für seine früher besprochene Hypothese als Beweismittel heranzieht. Auch das eigenartige Brennen an der Zungenspitze oder an den Zungenrändern, von dem ich schon früher sprach, spielt mitunter eine ähnliche Rolle. Eine eigene Patientin gab mir z. B. an, daß sie schon 4 Jahre vor dem manifesten Ausbruch der Erkrankung an einem zeitweilig sehr heftigen Brennen an den Lippen, an den Zungenrändern und am harten Gaumen litt, derart, daß sie dann nur flüssige Nahrung zu nehmen und kaum zu sprechen vermochte. Spülungen mit Vichywasser hatten diese Erscheinungen immer wieder gebessert und zur Zeit, als ich die Kranke sah, etwa ein Jahr nach dem sicheren Beginn der Erkrankung, hatte sie kaum mehr darunter zu leiden; später steigerten sich die Erscheinungen gelegentlich wieder. Aber gerade jene schweren und ganz schweren stomatitischen Erscheinungen, auf welche Hunter ein so großes Gewicht legt, konnte ich überhaupt niemals beobachten oder anamnestisch sicherstellen. Und bei einer ganzen großen Reihe von Kranken fehlen überhaupt alle Angaben über einleitende Störungen von seiten des Verdauungssystemes vollkommen.

b) Allgemeinstörungen,

Bei diesen Kranken sind es dann gewöhnlich die Erscheinungen der allgemeinen Muskelschwäche, der raschen Ermüdung, der Kurzatmigkeit bei körperlichen Leistungen, des Herzklopfens und der auffällig blassen oder blaßgelblichen Hautfärbung, welche zuerst auf eine Störung des Allgemeinzustandes hinweisen. In manchen, allerdings nur seltenen Fällen verbinden sich damit auch lästige Paraesthesien: Ameisenlaufen und Kriebeln an Händen und Füßen, Gefühl des Geschwollenseins bei doch normal bleibendem Gliederumfang; einer meiner Kranken z. B. klagte bei Bestehen dieser Empfindungstörungen auch darüber, daß er beim Angreifen eines Bündels Stroh — er war landwirtschaftlicher Arbeiter — das Gefühl habe, als greife er in Stacheln und Dornen.

c) Herzerscheinungen.

Mitunter wieder, namentlich bei älteren Kranken, stehen die Erscheinungen von seiten des Herzens im Vordergrunde. Die Kranken klagen über Herzklopfen und Kurzatmigkeit beim Gehen und Steigen; man findet das Herz etwas vergrößert, ein systolisches Geräusch an der Spitze, vielleicht dabei auch einen verstärkten zweiten Pulmonal- oder Aortenton und glaubt, je nach den Verhältnissen, einen Mitralfehler oder eine arteriosklerotische Myokarditis vor sich zu haben. So ist es mir zweimal bei der ersten Untersuchung noch wenig entwickelter Fälle gegangen, wobei ich das einemal eine im klimakterischen Alter stehende Dame nur spät abends bei mangelhaftem Lampenlichte untersuchte, das anderemal einen etwa 60 jährigen Herrn in meiner Ordination einfach für myokarditisch krank erklärte, während mir erst bei der zweiten Untersuchung, sei es bei mehr Ruhe und Aufmerksamkeit, sei es bei besserer Beleuchtung die immerhin merklich blasse und gelblich-fahle Gesichtsfarbe auffiel und mich zu dem Gedanken an die Möglichkeit einer noch wenig entwickelten Perniziosa und zu einer Bluturtersuchung veranlaßte.

d) Diagnostische Bedeutung dieser Anfangserscheinungen.

Das alles soll nur besagen, daß mitunter Begleit- und Folgezustände der Anaemie deutlich hervortreten schon zu einer Zeit, wo nur das geübte Auge unter günstigen Verhältnissen die Anaemie selbst zu entdecken vermag. Wieviele Fälle segeln deshalb oft monate- und selbst jahrelang unter falscher Flagge! Namentlich dann, wenn die ersten Erscheinungen ganz allgemeiner Natur waren, nur

geringe Stärke erreichten und dann einer langedauernden Besserung oder scheinbaren Heilung Platz machten, wie man das recht oft in den Anamnesen wiederkehren sieht, wenn man die Kranken genau ausforscht; denn frägt man nicht ausdrücklich darnach, so werden solche leichte einleitende Attacken oft ganz übersehen, weil die Kranken selbst ihnen keine wesentliche Bedeutung beilegen, sie als belangloses, vorübergehendes Unwohlsein betrachten oder sich irgend eine ihnen passende Erklärung anderer Art dafür zurechtgelegt haben. Erst der Zusammenhang mit dem späteren Leiden läßt diese unscheinbaren oder irreführenden Anfänge im richtigen Lichte erscheinen.

Die Angabe Naegelis, daß die Kranken regelmäßig erst mit weit vorgeschrittener Anaemie, mit einer Erythrozytenzahl von etwa 1 Million den Arzt aufsuchen, kann ich wohl nicht im vollen Umfange bestätigen. Mir sind wiederholt Fälle mit noch 2—2½ Millionen Erythrozyten bei der ersten Untersuchung begegnet, welche schon monatelang vorher wegen auffälliger, unerklärlicher Schwäche und sonstiger wechselnder Störungen beim Arzte gewesen oder selbst von Arzt zu Arzt gewandert waren, ohne die richtige Aufklärung über die Natur ihrer Erkrankung bekommen zu können. Als Magenkatarrh, Nervosität und insbesondere nervöse Erschöpfungszustände, als Herzdefekte und dergleichen waren ihre Beschwerden vorher gedeutet worden. Aber es ist richtig, daß sich manche Kranken trotz der Schwere ihrer Anaemie ganz auffällig lange aufrecht zu erhalten vermögen und erst mit dem vollentwickelten und recht vorgeschrittenen Bilde der Erkrankung und speziell der Blutveränderung ärztliche Hilfe suchen.

*

1) Bild der noch wenig vorgeschrittenen Erkrankung.

Kommt ein Fall der ersteren Art mit noch wenig entwickeltem Krankheitsbilde in unsere Beobachtung, so werden wir etwa den folgenden Gesamteindruck von ihm gewinnen und den folgenden klinisch-physikalischen Befund zu erheben vermögen:

[illegible]

Die Färbung der allgemeinen Decke ist in einer ziemlich eigenartigen Weise verändert, welche noch am meisten dem häufig zu beobachtenden Kolorit alter Herren mit vorgeschrittener Arteriosklerose entspricht: Die Kranken sind deutlich, aber nicht hochgradig blaß, zeigen dabei einen

fahl-wachsgelben Stich der Haut namentlich im Gesichte, an den Händen und weniger deutlich am Stamme. Dabei sind aber im Gegensatze zu den Arteriosklerotikern hier auch die Schleimhäute von der Blässe mitbetroffen; die Zunge ist nicht lebhaft rot wie bei jenen, steht also in keinem Gegensatze zur Hautfärbung, auch die Schleimhäute des harten und weichen Gaumens sind blaß, höchstens die Gaumenbogenränder sind leicht gerötet. Die Konjunktiva der Lider, deutlicher der Übergangsfalten und insbesondere jene der Skleren ist von auffällig blaßroten Gefäßen durchzogen, im ganzen also ebenfalls blaß, und auf der mattweißen Unterlage der Sklera erscheint auch sie in einer deutlich wachsgelben Tönung, heller als bei einem eigentlichen Ikterus, aber zumeist stärker gelblich als mitunter bei Menschen, die sich viel in Wind und Wetter im Freien bewegen — abgesehen davon, daß diese letzteren regelmäßig auch eine stärkere Gefäßinjektion von lebhafter Röte aufweisen. Im Gesichte ist die Färbung oftmals etwas ungleichmäßig, undeutlich fleckig.

Die Haut und das Unterhautzellgewebe sind dabei meistenteils merklich welk, das Unterhautfettgewebe etwas, aber nicht immer deutlich geschwunden, die Muskulatur regelmäßig und auffällig schlaff; Ödeme fehlen. Was im besonderen die Abmagerung betrifft, so wechselt ihr Verhalten ganz beträchtlich, je nachdem, ob Störungen von seiten des Magen-Darmtraktes bestehen oder nicht. Bei längerdauernder Appetitlosigkeit oder vorausgegangenen Durchfallperioden ist sie gewöhnlich sehr deutlich, ohne aber den Grad ausgesprochener Kachexie zu erreichen. Wohl merkt man eine gewisse Schlaffheit und Abspannung der Züge, mäßigen Fettschwund an den Extremitäten und mangelhaften Muskeltonus daselbst, am Stamme aber und insbesondere an den Bauchdecken und namentlich bei Frauen im Bereiche des Beckengürtels und der proximalen Anteile der Oberschenkel kann noch ein ganz beträchtlicher Fettpolster vorhanden sein; die Verhältnisse sind also hier ziemlich ähnlich jenen bei der Chlorose, nur ist das Hautkolorit für das geübte Auge meistenteils mit ziemlicher Sicherheit zu unterscheiden. Daß man aber auch in dieser Hinsicht einem Irrtume unterliegen kann, namentlich wenn der Gedanke an Chlorose ferneliegt, mag Ihnen der oben an-

geführte Fall von höchstwahrscheinlicher viriler Spätchlorose zeigen, den ich bei der ersten klinischen Untersuchung geradezu als typische perniziöse Anaemie hingestellt hatte.

Noch schwieriger ist die diagnostische Verwertung des Hautkolorits bei Kranken in den fünfziger und sechziger Jahren, bei denen man einerseits bei Vorwiegen kardialer Beschwerden leicht an arteriosklerotisch-myokarditische Veränderungen, andererseits etwa bei Überwiegen der gastrointestinalen Erscheinungen an ein beginnendes Magen- oder Darmkarzinom, vielleicht mit versteckten Blutungen zu denken geneigt ist. Erscheint das perniziös-anaemische Kolorit sehr ausgesprochen, so ist es ja von der Färbung der Haut und der Skleren auch bei diesen Erkrankungen mit einiger Sicherheit zu unterscheiden, bei minder guter Entwicklung aber kann der Unterschied verschwimmen. Dann bleibt einem zunächst nur noch e i n Anhaltspunkt: Blutungs- und andere symptomatische Anaemien haben ein ausgesprochen gelbliches Kolorit nur bei langer Dauer und bei ganz beträchtlicher Stärke der Anaemie, die sich ja dann auch schon durch schwere Blässe zu erkennen gibt, während bei der Perniziosa die gleiche Tönung schon bei geringer Blässe zum Vorschein zu kommen oder selbst in ausgesprochenem Maße zu bestehen pflegt.

b) Körperkonstitution.

Die allgemeine K ö r p e r k o n s t i t u t i o n kann dabei sehr wechselnd beschaffen sein. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß man öfters, namentlich wenn die Erkrankung im jugendlichen Alter zum Ausbruche gekommen ist, einer auffällig schwächlichen, hypoplastischen oder ausgesprochen lymphatischen Konstitution begegnet; jedenfalls wird auf solche Dinge, namentlich auf klinisch rudimentäre Konstitutionsanomalien in Zukunft ganz besonders zu achten sein, und oftmals wird der diesbezüglich achtsame pathologische Anatom noch deutliche oder selbst ganz charakteristische Zeichen hypoplastischer oder lymphatischer Konstitutionsanomalie nachweisen können, wo der Kliniker kaum eine Andeutung fand. Die bisherigen Beobachtungen sind diesbezüglich vollkommen unzureichend. — Auf der anderen Seite kann man die Erkrankung, wie gleichfalls schon erwähnt, auch bei anscheinend durchaus normal konstituierten, geradezu schön gebauten und kräftig entwickelten Menschen eintreten sehen — aber auch solches

Aussehen ist kein Beweis, daß nicht doch anatomisch aufdeckbare Konstitutionsanomalien bestehen; denn selbst Menschen mit ausgesprochener Aortenenge können herkulisch gebaut sein. Ich verweise Sie bezüglich der Einzelheiten in Hinsicht auf diese Untersuchungen einerseits auf die Mitteilungen im Kapitel Chlorose, andererseits insbesondere auf v. Neussers Vorlesung über den Status thymico-lymphaticus *).

c) Temperatur.

Die Körpertemperatur ist auch bei so wenig entwickelten Krankheitsformen nur ausnahmsweise völlig normal; sie wird es meistenteils erst, wenn die Kranken längere Zeit Bettruhe einhalten und wenn eine Remission eintritt. Sonst haben wir zwar häufig in den Morgenstunden Achselhöhlentemperaturen unter 37.0°, nachmittags aber eben so oft leichte Steigerungen auf 37.2—37.5°, doch nur ausnahmsweise noch höhere.

d) Haemorrhagische Diathese.

Äußerlich sichtbare Zeichen einer haemorrhagischen Diathese fehlen regelmäßig; wir finden weder Hautblutungen, noch Blutungen in der Netzhaut, noch auch eine auffällige Neigung zu Blutungen aus der Mundschleimhaut, letztere höchstens bei besonders mangelhafter Mundpflege. Auch trophische Störungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde spielen keine Rolle, wenngleich sie manchmal, speziell bei Fällen mit nervösen Frühererscheinungen, wie ich einen solchen früher erwähnte, zur Beobachtung gelangen können.

e) Organbefunde.

Was die Organbefunde betrifft, so skizziere ich hier nur mit Schlagworten, weil ich diese Dinge dann gleich bei Besprechung der vollentwickelten Krankheitsbilder eingehender erörtern werde. Von seiten der Sinnesorgane pflegen wesentliche Störungen, welche von der Krankheit selbst abhängig sind, nicht zu bestehen; höchstens Ohrensausen und leichter Schwindel machen sich bei anstrengenderer Tätigkeit bemerkbar. Auch das Nervensystem weist nur ausnahmsweise leichte Paraesthesien oder gar schon die später anzuführenden schwereren Störungen auf. Die öfters vorkommenden schmerzhaften Sensationen im Bereiche der Mundschleimhaut habe ich schon erwähnt; objektiv findet sich zumeist kaum mehr als Rötung und Schwellung einzelner

*) Ausgewählte Kapitel der klin. Symptomatologie und Diagnostik, 4. Heft. Wien, Braumüller, 1911.

Papillengebiete der Zunge oder leichte aphthöse Schleimhautveränderungen in verschiedenen Gebieten der Mundhöhle. Tonsillen und Lymphknoten pflegen nur bei bestehendem Lymphatismus oder letztere bei vorausgegangener Lues eine merkliche Schwellung aufzuweisen.

Am Gefäßsysteme ist eine Neigung zu Pulsbeschleunigung bei geringer Spannung (soferne die Gefäße nicht sklerotisch sind), aber bei erhaltener Regelmäßigkeit der Schlagfolge gewöhnlich festzustellen. Die Halsvenen zeigen öfters negative Pulse; hie und da leichtes Nonnensausen in den Bulbi venae jugularis. Die Schilddrüse spielt keine Rolle; eine Thymusdämpfung ist höchstens bei entsprechender Konstitutionsanomalie zu finden. Lungenbefund ohne Belang. Am Herzen treten regelmäßig schon jetzt leichte systolische Geräusche an der Spitze, der Pulmonalis und in geringerem Grade an allen Ostien auf, während eine von der Erkrankung abhängige Vergrößerung der Herzdämpfung nach rechts oder links fehlt oder höchstens angedeutet ist; die Herzaktion ist auffällig labil.

Im Abdomen weist die Leber entweder normale Grenzen auf, oder sie ist geringfügig vergrößert, vielleicht etwas minder weich und plumperrandig. Die Milz ist in der Mehrzahl der Fälle in ganz geringem Grade vergrößert, eben mit dem unteren Pole am Rippenbogen tastbar oder höchstens einen Querfinger unter ihn herabsteigend, derb. Die Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes, welche unberechenbar wechseln, sollen später im Zusammenhange gewürdigt werden. Von seiten der übrigen Bauchorgane fehlen gewöhnlich ausgesprochene Störungen, so auch von seiten des Genitalsystemes, wenn wir von der etwa herabgesetzten Potenz bei Männern absehen wollen. Bei Frauen erfährt die Menstruation keine regelmäßige oder wesentliche Beeinträchtigung, es ist nur häufig, daß sich die Kranken gerade um dieser Zeit herum besonders geschwächt fühlen. — Das Knochensystem zeigt selten eine allgemeinere Druckempfindlichkeit; meist ist nur die untere Hälfte des Brustbeinkörpers auf Druck empfindlich, selten auch die proximalen Teile der Schienbeine. Im Harne finden wir höchstens leichte Albuminspuren und meistenteils eine verschieden deutliche Urobilin- bzw. Urobilinogenreaktion.

*

5) Vollentwickeltes Krankheitsbild.

Von diesem bis auf die Hautfärbung recht wenig eigenartigen Bilde, das nur den Verdacht auf das Bestehen unserer Krankheit zu wecken vermag, während eine sichere Diagnose ausschließlich durch die Blutuntersuchung gestellt werden kann, hebt sich das Bild der vollentwickelten Krankheit schon ganz augenfällig ab, indem es hiebei außerordentlich viel an eigenartiger Gestaltung gewinnt. — Wir wollen als Grundlage für seine Beschreibung eine Patientin nehmen, welche bereits seit etwa einem Jahre oder länger krank ist, bereits eine Remission oder mehrere mitgemacht hat und sich jetzt nach Eintritt einer Verschlimmerung in einem für einige Zeit gleichmäßigen Zustande befindet. Ihre Erythrozytenzahl sei etwa 1 Million oder noch etwas weniger.

a) Allgemeinerscheinungen.

Da ist zunächst das allgemeine Krankheitsbild ein ausgesprochen schweres. Die Kranke liegt mit leidenden, schlaffen, meist apathischen Gesichtszügen und glanzlosen, verfallenen oder unsäglich müden oder ängstlichen Augen zu Bette. Häufig schlummert sie unruhig, manchmal dabei delirierend oder stöhnend und häufig mühsam ihre Lage wechselnd. Sie reagiert nur träge, undeutlich und sehr häufig vollkommen unsicher oder verworren auf eine Ansprache und gleich fallen ihr die Augen wieder zu, oder sie stöhnt leise vor sich hin und klagt namentlich bei jeder Bewegung des Körpers über Sausen in den Ohren, Rauschen oder Hämmern im Kopfe, über heftigen, selbst rasenden Kopfschmerz und gerät bei jeder Drehung oder gar beim Aufsetzen sogleich außer Atem. Oftmals bestehen Übelkeiten, Würgreiz, Ructus; dabei peinigendes Durstgefühl und nach Einnahme von Flüssigkeit wieder Brechreiz und mühsames Würgen und Erbrechen. — Die Körpertemperatur ist jetzt ausnahmslos erhöht, die Steigerungen gehen auch über 38°, selbst bis gegen 39° hinauf, wenigstens zeitweilig und jedenfalls vollkommen unregelmäßig; die höheren Temperatursteigerungen sind übrigens immer nur der Ausdruck einer akuteren Giftwirkung, also eines fortschreitenden Krankheitszustandes, wenn sie nicht etwa durch Komplikationen bedingt werden.

b) Temperatur.

c) Hautfarbe und Ödeme.

Der ganze Gesichtsausdruck und Körperhabitus ist ein hochgradig auffälliger. Die Hautfarbe ist am ganzen Körper einerseits hochgradig blaß, andererseits ausgesprochen

fahlgelb, wie schmutziggelbes Stroh oder Wachs etwa, auch die Skleren erscheinen ausgesprochen wachs- bis strohgelb; manchmal ist eine wirklich als Ikterus leichten Grades zu bezeichnende stroh- bis zitronengelbe Färbung der ganzen Körperhaut festzustellen. Diese Farbentöne sind nun allerdings von den bei Chlorose und symptomatischen Anaemien vorkommenden durchaus verschieden und sehr charakteristisch. — Dabei ist die Haut bzw. das Unterhautzellgewebe allerorts mehr oder minder deutlich gedunsen. Das ganze Gesicht erscheint pastös, die Augenlider insonderheit deutlich geschwollen. In geringem Grade besteht eine derartige ö d e m a t ö s e S c h w e l l u n g im subkutanen Gewebe des ganzen Körpers, besonders in den bei der hauptsächlich eingehaltenen Körperlage zutiefst gelegenen Partien. Sehr gewöhnlich sind die Handrücken gedunsen, und hängt eine Hand längere Zeit herab, so ist sie deutlich ödematös geschwollen. Wird Rückenlage eingehalten, so finden wir in der Lenden- und Kreuzbeingegend, wird eine Seitenlage bevorzugt, so in der Haut der betreffenden Körperhälfte eine stärkere ödematöse Schwellung, während die anderen Teile des Stammes mehr oder minder deutlich gedunsen sind und meistenteils auch über dem Brustbein die Marke des Fingerdruckes sichtbar bleibt. Auch die unteren Extremitäten sind, besonders an der Rückseite, oftmals bis zum Gesäß hinauf gleichmäßig ödematös. — Der E r n ä h r u n g s z u s t a n d braucht aber selbst bei diesem schweren Bilde, obwohl er immer reduziert ist, kein schlechter zu sein; namentlich Bauchhaut und Beckengürtel sind selbst jetzt häufig noch fettreich.

d) Haemorrhagische Diathese.

Mitunter findet man jetzt an Stellen, wo z. B. die Pflegeperson kräftiger zugreifen mußte, kleine umschriebene subkutane Blutunterlaufungen, hie und da auch einmal streifige oder flohsticharlige Petechien am Stamme und an den Extremitäten, besonders dort, wo Wäschefalten oder andere Gegenstände einen Druck ausüben. Auch kommt es jetzt leicht zu Blutungen aus der Mundschleimhaut, meistenteils aber auch nur auf äußere Einflüsse hin. Eine ausgesprochene, starke h a e m o r r h a g i s c h e D i a t h e s e mit spontanen, immer wiederkehrenden Blutungen der Mundschleimhaut und mit Purpuraeruptionen in der Körper- und besonders der Extremitätenhaut gehört aber wenigstens nach

meiner persönlichen Erfahrung nicht zum Bilde der typischen Perniziosa; ich habe solche Erscheinungen ausgesprochen nur bei aplastischen oder sonstigen atypisch verlaufenden haemolytischen Anaemien und noch viel häufiger bei den unter der Maske einer schweren Anaemie sich präsentierenden akuten Formen von Leukaemie oder leukaemieartigen Erkrankungen oder bei schweren septischen Infektionen gesehen. Bei der in klinischer und haematologischer Hinsicht typischen Perniziosa spielt die haemorrhagische Diathese nach meinen Erfahrungen immer nur bei schwerem Allgemeinzustande eine Rolle, und auch hier regelmäßig keine hervorragende, derart, daß ich eine starke Neigung zu spontanen Haut- oder Schleimhautblutungen von vorneherein klinisch gegen die Diagnose einer typischen Perniziosa zu verwerten geneigt bin — natürlich aber nicht ganz allgemein gegen die Diagnose einer haemolytischen Anaemie. — Die einzige in derart schweren Krankheitstadien bei der Perniziosa selten fehlende Blutung ist die in die Netzhaut erfolgende. So selten wir Netzhautblutungen im Frühstadium sehen, ebenso ausnahmsweise fehlen sie bei vorgeschrittener Erkrankung dauernd, und wir können hier sehr häufig Residuen alter Extravasate neben ganz frischen Blutungen beobachten. Nach der Ansicht namhafter neuerer Augenärzte handelt es sich hiebei übrigens um Begleiterscheinungen einer echten Retinitis, und gerade hierdurch würde sich die Regelmäßigkeit der Netzhautblutungen gegenüber der Seltenheit andersartiger Blutaustritte am einwandfreiesten erklären.

c) Veränderungen im Augenhintergrunde.

Bleiben wir gleich, indem wir jetzt zur Schilderung einzelner Organsymptome übergehen, bei diesen Augenhintergrundveränderungen ein wenig länger. Schon in den Frühstadien der Erkrankung weist der Augenspiegel Blässe des Augenhintergrundes, blaßrote Färbung der Gefäße und Schlängelung der Venen nach, und zu diesen sich mit fortschreitender Anaemie steigernden Befunden kommen dann in den Spätstadien regelmäßig kleine punkt- oder streifenförmige Blutaustritte in der Umgebung der Papillen, mitunter auch größere Extravasate, in deren Zentrum oder an deren Rande dann weißliche Flecken und Trübungen sichtbar werden, die entweder als Reste nach teilweise resorbierten Blutungen oder als retinitische Exsudate ange-

sprochen werden. Bestandene Blutungen können auch restlos resorbiert werden. Betreffen größere oder namentlich konfluierende Blutungen gerade die Gegend der Macula, so können hiedurch natürlich schwere Sehstörungen oder sogar die plötzliche Erblindung eines Auges erwachsen (H. Müller); doch sind derartig schwere Symptome selten. Leichtere subjektive Störungen des Gesichtsinnes, namentlich Flimmern, vorübergehendes Dunkelsehen, leichtes Ermüden, kommen auf der anderen Seite recht häufig auch ohne das Bestehen von Netzhautblutungen vor. Diese selbst sind ein ungemein häufiges Symptom unserer Krankheit: Es kommt wohl selten ein Fall vor, bei welchem nicht wenigstens vorübergehend während schwerer Krankheitszustände einzelne hätten festgestellt werden können. Dementsprechend spielt ihr Vorkommen auch eine gewisse Rolle in der Diagnostik, aber wohl nur insolange, als der Blutbefund nicht typisch ist oder nicht die richtige Würdigung findet: gegenüber einem typischen Blutbilde fällt ihr Fehlen oder Vorhandensein nicht mehr in die Wagschale. Es ist mir z. B. mehrmals vorgekommen, daß selbst bei schwerem Krankheitszustande, ja bei akuten Nachschüben die Augenspiegeluntersuchung auch bei wiederholter Vornahme das Fehlen von Blutungen feststellte, während wieder nach ein paar Tagen, ohne daß sich sonst inzwischen etwas geändert hätte, ganz ausgedehnte Blutungen gefunden wurden. Es ist also kein Verlaß auf sie.

f) Gehörstörungen.

Auch von seiten des Gehörorganes sind gelegentliche Störungen, welche durch Blutungen hervorgebracht werden, zu erwarten; denn das Vorkommen von Blutungen im ganzen Gebiete des inneren Ohres wurde von Habermann*) festgestellt. Tatsächlich findet sich oftmals, wenigstens in Spätstadien, eine vorübergehende oder fortschreitende Schwerhörigkeit. — Sonst sind Erscheinungen von seiten der Sinnesorgane kaum zu erwarten, wenn auch ausnahmsweise Störungen der Geruchs- und Geschmacksempfindung angegeben werden.

*

Sehr wechselvoll vermögen die Erscheinungen von seiten des Nervensystemes bei unserer

*) Prager med. Wochenschr., 1890, Nr. 39.

Krankheit zu sein, und sie betreffen sowohl das Gehirn als das Rückenmark und die peripherischen Nerven.

g) Hirnsymptome.

Sprechen wir zunächst von den wohl bei keinem Falle dauernd fehlenden Störungen der Hirnfunktion. Trübungen des Sensoriums treten während schwerer Verschlimmerungen und in den Endstadien der Krankheit wohl immer ein, ihr Charakter ist aber je nach der gesamten psychischen Verfassung des betreffenden Kranken und je nach der Schwere und Akuität der Verschlimmerungen recht verschieden. Der Grundzug der längerdauernden Störungen ist immer Apathie, leichte Ermüdbarkeit, das Bedürfnis hinzudämmern oder zu schlummern. Unterbrochen wird aber gerade bei akuten Verschlimmerungen diese Apathie sehr häufig durch stürmische Erregungszustände mit Halluzinationen und Delirien; das kann bis zu Anfällen von förmlicher Tobsucht ausarten, wie ich es wiederholt selbst, insbesondere bei einer später ausführlich zu besprechenden Kranken gesehen habe. Regelmäßig handelt es sich dann um ganz akut einsetzende und verlaufende Nachschübe der Gesamtkrankheit, bei welchen ein förmlicher Erythrozytensturz sich mit hohem Fieber bis über 40°, mit manchmal unstillbarem Erbrechen, profusen Durchfällen, stürmischen Symptomen von seiten des Herzens und des Gefäßsystemes, mit einer unsäglichen Beklemmung und Oppression auf der Brust und mit eben jenen zerebralen Aufregungszuständen oder einem Koma verbindet: in toto das Bild einer ganz akuten, schweren Allgemeinvergiftung. Ein einziges Mal habe ich einen wenig argen Erregungszustand im Anfange einer rapiden Besserung beobachtet, während die Patientin auf der Höhe der vorausgegangenen akuten Verschlimmerung einfach schwer apathisch gewesen war.

α) Psychische Störungen.

Von diesen stets nur kurze Zeit dauernden, entweder dem Tode nahe vorangehenden, oder aber bei günstigem Ablaufe bald wieder vollkommen schwindenden Erregungszuständen abgesehen, beherrschen aber Apathie und gelegentliche Ausfallserscheinungen das Gebiet der zerebralen Funktionstörung. Mitunter steht die Müdigkeit, Unlust zu jeder noch so geringfügigen Bewegung, zum Sprechen, Lesen, kurzum zu jeder Tätigkeit in keinem rechten Verhältnisse zu der Schwere des übrigen Krankheitsbildes. So gibt es Fälle, in welchen diese Erscheinungen schon bei

leichtgradiger Erkrankung sehr entwickelt sind, während in anderen Fällen wieder die Kranken sich kaum durch schwere Nachschübe in ihrer sonstigen Lebendigkeit soweit beeinträchtigen lassen. Jedenfalls spielt dabei die vor der Erkrankung bestandene psychische Verfassung — eventuell Hysterie — eine ausschlaggebende Rolle, vielleicht sind aber wenigstens manchmal auch Störungen in der Funktion der Nebennieren und des chromaffinen Systemes überhaupt nicht ohne Belang. Denn ich habe eine so ganz außerordentliche Ermüdbarkeit, Schwäche und Apathie auch bei relativ gutem Blutbefunde gerade bei einer Kranken beobachtet, bei der sich später auch deutliche Pigmentierungen der Haut an den Streckseiten der Fingergelenke, am Nagelfalz, an den Hautfalten der palma manus und sonst noch an einigen Hautstellen entwickelten, in ihrem Aussehen und ihrer Lokalisation ganz ähnlich den Pigmentationen eines Addisonikers. Nebennierenbehandlung erwies sich zwar als vollkommen erfolglos, auch handelte es sich um eine hysterische Dame, immerhin aber liegt die Annahme nahe, daß hier durch die Haupterkrankung im Bereiche des chromaffinen Systemes ebenso wie in so vielen anderen Organgebieten sekundäre Funktionstörungen, vielleicht auch mit anatomischer Grundlage entstanden sein könnten. Übrigens hat Immermann über einen Fall von perniziöser Anaemie mit ausgesprochen addisonartigen Pigmentierungen berichtet, welche sich bei dem 62 jährigen Manne in den letzten Lebenswochen entwickelten und eine derartige Stärke gewannen, daß schließlich die Diagnose auf Morbus Addisoni gestellt wurde. Die Autopsie aber erwies die Intaktheit beider Nebennieren.

β) Adynamie und ihre Beziehungen zum chromaffinen System.

γ) Motilitätstörungen.

Außer den psychischen Störungen kommen zerebrale Erscheinungen nicht gerade häufig vor, es sei denn in den Endstadien das Bild eines Hirn- und Hirnhautödemes. Gelegentlich können dabei hemiparetische Erscheinungen und auch Konvulsionen von dem Charakter der Jaksonschen Epilepsie beobachtet werden. Ich habe auch diese bei einem tödlich endigenden Falle im Verlaufe des letzten, unmittelbar zum Tode führenden Nachschubes gesehen. Das Bild ähnelte einigermaßen einer akuten Uraemie und es blieb eine deutliche rechtseitige Hemiparese zurück. Bei der Autopsie konnten anatomische Läsionen hiefür nicht ver-

antwortlich gemacht werden, auch nicht gehäufte kapilläre Hirnsubstanzblutungen, welche ich klinisch angenommen hatte und die von anderen Beobachtern als die Ursache derartiger mono- oder hemiparetischen Symptome angegeben werden; es war nur starkes Hirnödem nachweisbar, das offenbar durch seine ungleichmäßige Entwicklung die Halbseiten-Erscheinungen hervorgebracht hatte, wie das ja tatsächlich in gleicher Weise manchmal auch bei der Uraemie beobachtet wird. Winzige, punktförmige Blutungen kommen ja bei den Sektionen ebenso wie anderwärts, z. B. in den Serosen, auch im Gehirn öfters zur Beobachtung, ohne daß sie jedoch klinische Erscheinungen hervorrufen würden; sie scheinen rein terminale Vorkommnisse zu sein. Wiederholt hat man allerdings das Bild einer Pachymeningitis haemorrhagica mit größeren und kleineren, frischen und älteren Blutextravasaten und Pseudomembranbildungen beobachtet, zumeist, ohne daß klinisch wesentliche Symptome darauf hingewiesen hätten.

b) Spinale Symptome.

Was die spinalen Erscheinungen betrifft, so habe ich auf ihre Bedeutung und ihre anatomischen Grundlagen schon in der allgemeinen pathogenetischen Einleitung hingewiesen. Sie gehören zu den seltenen Begleiterscheinungen unserer Krankheit, können aber manchmal sehr frühzeitig auftreten und durch ihr klinisches Gewicht auch eine Zeitlang das Bild scheinbar beherrschen. Einesteils werden Symptome von tabesartigem Charakter beschrieben, mit Pupillenstarre, fehlenden Patellarreflexen, Sensibilitätstörungen, Paraesthesien, reißenden Schmerzen und Ataxie, selbst mit Blasen- und Mastdarmstörungen; auf der anderen Seite Bilder, welche einer spastischen Spinalparalyse wenigstens im Bereiche der unteren Extremitäten entsprechen, oder aber gemischte Bilder, welche der Symptomgruppierung nach eine kombinierte Systemerkrankung darstellen könnten. Natürlich kommen auch minder ausgeprägte und vermittelnde Bilder vor, oder Übergänge von einem zum anderen Typus; sogar das Wiederkehren der früher verschwunden gewesenen Pupillenreaktion oder der Patellarreflexe ist beobachtet worden, häufiger aber der umgekehrte Vorgang.

Ich habe schon oben hervorgehoben, daß ein Parallelismus zwischen Schwere und Fortschreiten der spinalen

Symptome und Schwere und Schwankungen der Anaemie durchaus nicht besteht oder wenigstens nicht zu bestehen braucht; die spinalen Erscheinungen können sich trotz Fortschreitens der Anaemie ganz wesentlich bessern, sie können aber auf der anderen Seite förmlich dem Auftreten der Anaemie vorausgehen oder schon bei geringgradiger Anaemie eine sehr beträchtliche Höhe erreichen. In einzelnen Fällen allerdings ist ein vollkommenes Parallelgehen der Stärke beider Erscheinungen, sowohl in Verschlimmerungen wie in Besserungen festgestellt worden. — Noch bemerkenswerter aber ist der Umstand, daß auch gar keine Konstanz des Verhältnisses zwischen dem Grade der klinischen spinalen Erscheinungen und den anatomisch aufgedeckten Veränderungen im Markgewebe zu bestehen braucht. Das heben alle Autoren hervor, welche über diesbezügliche Beobachtungen verfügen. Einmal können schwere klinische Erscheinungen mit der Geringfügigkeit der anatomischen Befunde kontrastieren, ein andermal hat man klinisch kaum etwas Auffälliges bemerkt und die anatomische Untersuchung des Rückenmarkes ergibt ausgedehnte Veränderungen.

Diese sind erstens mannigfacher Lokalisation, zweitens auch verschiedenen anatomischen Charakters. Am wenigsten betroffen wird im allgemeinen die graue Substanz, die auch bei starken Veränderungen im Bereiche der weißen Fasersysteme völlig unbeteiligt bleiben kann. Am häufigsten sind dagegen die Hinterstränge betroffen, weniger häufig und auch in geringerer Stärke die Seiten- und Vorderstränge. Die Hauptrolle spielen, wie schon oben erwähnt, anatomisch perivaskuläre Degenerationsherde mit Gliawucherung, welche zumeist das Hals- und Brustmark und nur in geringerer Ausdehnung auch das Lendenmark zu betreffen pflegen. Die Herde können vereinzelt und klein sein, aber auch zusammenfließen, und z. B. in den Hintersträngen können sie große Teile des Querschnittes, wenn auch nicht gerade in der gleichen Höhe, betreffen. An solche größere Herde schließen sich dann absteigende Degenerationen der Nervenfasern an. — Andererseits kommen auch im Rückenmarke kleinste kapilläre Haemorrhagien vor, ferner hyaline Gefäßwanddegeneration und Verdickung der Gefäßwand bis zum teilweisen oder völligen Verschlusse kleinerer Arterienästchen.

Wenn wir den herdförmigen Charakter all' dieser Veränderungen berücksichtigen, die gewöhnliche Kleinheit der einzelnen Herde und die Zerstreutheit ihrer Lokalisation, dann begreifen wir wohl sehr leicht, daß selbst sehr zahlreiche Herde vorhanden sein können, ohne im klinischen Bilde schwerere Störungen der Rückenmarkfunktion hervorzurufen. Es begreift sich aber auf der anderen Seite auch, daß durch Betroffenwerden größerer Gefäßbezirke oder durch Zusammenfließen von zahlreichen, gerade in einem Stranggebiete gelegenen Herden die Symptome einer diffusen Strangdegeneration erzeugt werden können. Endlich erklärt sich aus der wenigstens teilweisen Rückbildungsfähigkeit von perivaskulären Herden und von Blutungen der manchmal ganz imponierende Wechsel der klinischen Symptome.

Wie ich ebenfalls schon erwähnt habe, ist von allen Seiten unter Berücksichtigung des anatomischen Charakters der Rückenmarkveränderungen und ihres Verhältnisses zu den anaemischen Erscheinungen im Krankheitsbilde der Schluß gezogen worden, daß diese Veränderungen unmöglich als bloße Folgeerscheinungen der Anaemie betrachtet werden können; man hat sich vielmehr die Anschauung zurecht gelegt, daß es sich hier um toxische Veränderungen handle, welche der Anaemie koordiniert sind und auf die gleiche, unbekannte, giftig wirkende Schädlichkeit zurückgeführt werden müssen wie die Anaemie selbst.

Nochmals sei betont, daß die Rückenmarkveränderungen bei unserer Krankheit trotz der zahlreichem Mitteilungen in der Literatur doch im allgemeinen s e l t e n e Begleiterscheinungen sind. Ich selbst habe z. B. bis Herbst 1911 klinisch niemals einen ausgesprochenen spinalen Befund gesehen, dann aber rasch nacheinander 2 Fälle mit tabiformen Erscheinungen. Der eine davon, der anatomisch untersucht wurde, wies bei positivem Wassermann weder Luesresiduen, noch einen makroskopisch erkennbaren Spinalbefund auf.

Noch unendlich viel seltener als die spinalen Symptome und ziemlich belanglos sind die gelegentlich gefundenen Veränderungen im Bereiche der peripheren Nerven; v. N o o r d e n*) fand einmal als Begleiterscheinung schwerer

*) Charité Annalen, Bd. 17, 1892.

Rückenmarkveränderungen auch Degenerationen im Bereiche der Nervi crurales und tibiales ohne ausgesprochene klinische Neuritissymptome.

ı) Pigmentationen und Hautveränderungen.

An diese Besprechung der Störungen seitens des Nervensystemes reihe ich vielleicht am besten die Erwähnung von Pigmentanomalien an, welche hie und da bei perniziöser Anaemie beobachtet und mit der Krankheit in irgendwelche Beziehungen gebracht werden. Der Zusammenhang dürfte aber wohl nur ein sehr lockerer, wenn nicht zweifelhafter sein. Jedenfalls halte ich ihn für nicht gegeben in zwei Fällen v. Decastellos *), bei welchen ausgebreitete Pigment-Hyper- und Atrophien vom Charakter der Vitiligo zum Teile in typischer spinal-segmentärer Anordnung einmal beinahe 30 Jahre und einmal mindestens 6 Jahre vor Beginn der perniziösen Anaemie sich zu entwickeln begonnen hatten, während in dem dritten Falle mit mindestens eben demselben Rechte wie die perniziosaartige Anaemie der gleichzeitig bestandene Morbus Basedowi für die Anomalien der Pigmentbildung verantwortlich gemacht werden kann. — Ähnlich steht es mit einem zweiten Falle von Immermann, bei welchem sich eine Bronzehaut während des Ablaufes einer anscheinend haemolytischen Schwangerschaftsanaemie entwickelte; es macht den Eindruck, daß es sich hier nur um eine Steigerung der bei manchen Frauen ja außerordentlich starken Pigmentationen gegen Ende der Schwangerschaft und im Wochenbette handelte, wenngleich hier die Pigmentierung erst nach erfolgter Frühgeburt auffällig wurde. Ich habe selbst Frauen mit förmlichem Negerbauche nach erfolgter Entbindung gesehen, welche Pigmentierungen später wieder vollkommen verschwanden; auch in Immermanns Falle, dessen Anaemie anscheinend geheilt wurde, ging die Pigmentation wieder zurück. Immerhin sind einige wenige Fälle erwähnt worden, bei denen bräunliche Pigmentationen, zum Teile auch der Mundschleimhaut, während der bestehenden Anaemie und anscheinend im Zusammenhange mit ihr entstanden sind, ähnlich etwa, nur stärker ausgeprägt wie bei der früher erwähnten Kranken meiner eigenen Beobachtung. Ich würde in diesen Fällen am liebsten, wie bereits gesagt, an Störungen im Be-

*) Wiener klin. Wochenschr., 1901, Nr. 52.

reiche des chromaffinen Systemes denken, welche wohl nicht durch die Anaemie, aber durch die ihr zugrunde liegende toxische Schädlichkeit hervorgebracht werden; genaue anatomische Untersuchungen fehlen aber bisher. — Abgesehen von den Pigmentationen und zufälligen Komplikationen wären im Bereiche der Haut nur mehr einzelne trophische Störungen, wie Trockenheit, Schlaffheit, Brüchigkeit der Nägel, Haarausfall als gelegentlich auch bei unserer Krankheit vorkommende Erscheinungen zu erwähnen.

*

k) Störungen seitens des Verdauungstraktes.

Ich wende mich jetzt zu den Erscheinungen seitens des Verdauungstraktes, welche ja in einer großen Reihe von Fällen eine hervorragende Rolle in der Symptomatologie unserer Krankheit spielen und auch theoretisch, d. h. pathogenetisch von hohem Interesse sind. Wir haben ihrer deshalb schon früher vielfach Erwähnung getan und namentlich die anatomischen Grundlagen dieser klinischen Erscheinungen erörtert. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die betreffenden Teile der 34. und dieser Vorlesung selbst. Hier habe ich nur die Absicht, die klinischen Erscheinungen in ihren Zusammenhänge.., ihrem Wechsel und ihrer diagnostischen Bedeutung zu analysieren.

α) Mundhöhle.

Was zunächst die Mundhöhle betrifft, so brauche ich auf die schon wiederholt erwähnte Papillitis der Zunge und auf die nicht gerade selten vorkommenden und manchmal sehr hartnäckig rezidivierenden aphthösen Entzündungen, welche zunächst als kleine, sehr schmerzhafte Bläschen auftreten, um dann nach Zerstörung der Bläschendecke in ebenso kleine Geschwürchen überzugehen, nur durch eben diese Erwähnung hinzuweisen. Eine schwere ulzeröse Stomatitis, wie sie Hunter beschreibt, habe ich nie gesehen. — Auch Blutungen in die Mundschleimhaut spielen nur in den Spätstadien der Krankheit eine nennenswerte Rolle. In dieser Krankheitsphase kommen, namentlich während der Nachschübe auch spontane Blutungen vor, indes früher meist nur ein leichteres Bluten des Zahnfleisches auf traumatische Einflüsse hin bemerkbar ist. Ich muß besonders bemerken, daß ich z. B. die Erscheinungen der «Glossitis» bei Kranken mit der allerpeinlichsten Mundpflege, mit dem tadellosesten Gebiß und Zahnfleische beobachtet und so durchaus nicht den Eindruck einer schweren

infektiösen Lokalschädigung bekommen habe, sondern nur den einer abnormen Empfindlichkeit gegenüber chemischen, thermischen und mechanischen, eventuell auch den alltäglichen bakteriellen Einflüssen. — Mitunter sollen schmerzhafte Empfindungen auch im Verlaufe der Speiseröhre beobachtet werden — ob es sich dabei nicht vielleicht um einen Soor in diesen der direkten Beobachtung schwer zugänglichen Gebieten gehandelt hat, bleibt wohl unklar.

β) Magen.

Eine hervorragende Rolle in der Symptomatologie spielen die Erscheinungen von seiten des Magens, welche oftmals derart in den Vordergrund treten, daß nicht nur die Kranken selbst sich für magenleidend halten, sondern daß sogar oftmals von ärztlicher Seite eine solche Meinung geteilt wird. Sie können längere Zeit hindurch das ganze Krankheitsbild beherrschen und namentlich dann, wenn die Blässe und die sonstigen Äußerungen der Anaemie noch nicht auffällig zu Tage treten, zu der erwähnten irrtümlichen Auffassung verleiten.

Fast immer ist das herrschende Symptom die Appetitlosigkeit, welche sich bis zum Widerwillen gegen bestimmte Speisen oder selbst gegen jede Nahrungsaufnahme steigern kann und bei erzwungener Nahrungszufuhr zu Übelkeiten, Magendruck oder selbst Schmerz, zu Brechneigung und Erbrechen führt. Aber diese Symptome sind launisch und wechselvoll wie der ganze Krankheitsverlauf. Solange die Kranken etwa unter ungünstigen äußeren Verhältnissen leben, herumgehen oder gar arbeiten müssen und dabei über eine eben nicht immer sorgfältig und zweckmäßig gewählte Kost verfügen, geht es ihnen schlecht und sie kommen z. B. mit den furchtbarsten Magenbeschwerden in die Spitäler. Sowie sie aber hier nur einige Tage ruhig im Bette liegen und auf eine leichte Kost, etwa vorübergehend auf Milchdiät gesetzt werden, kann sich das Bild ebenso rasch und erstaunlich ändern, wie ich das früher bezüglich der Chlorose beschrieben habe; dann wenigstens, wenn nicht gerade ein Nachschub in der Gesamtkrankheit im Gange ist. — Ist das letztere der Fall, so vermag allerdings auch die radikalste Veränderung in den äußeren und Ernährungsverhältnissen diesen Umschwung nicht herbeizuführen, die Anorexie und die etwaigen sonstigen Erscheinungen dauern fort, bis vielleicht ein Umschwung im Grund-

leiden auftritt. Das kann unvermittelt geschehen, ohne daß irgend jemand eine Ahnung hat, aus welchem Grunde, zumindest sicher unabhängig von der Art und der Zweckmäßigkeit der eingeleiteten Behandlung — manchmal möchte man förmlich in Selbstironie sagen, trotz ihrer. — Dann fangen die Kranken auf einmal mit einer wahren Gier zu essen an, sie schwelgen geradezu in den Genüssen unserer doch zumeist nicht auf der Höhe der Schmackhaftigkeit und Güte stehenden Spitalskost, und oftmals sieht man sie mit vergnügten Mienen eigentlich den ganzen lieben Tag kauen. Da ist ihnen kein Fleisch zu geschmacklos und trocken, kein Gemüse zu mehlig, keine Butter zu ranzig und kein Kalkei zu «muffig» — sie essen und vertragen alles und blühen auf, daß es eine wahre Freude ist, ihnen zuzusehen.

Ich hebe diesen brüsken Wechsel auch nach lange bestandenen und schweren Störungen deshalb hervor, weil er darauf hinweist, daß nicht die organischen Veränderungen der Magenschleimhaut die wirkliche oder gar alleinige Ursache der subjektiven Magenbeschwerden sein können. Die Gastritis mit der kleinzelligen Infiltration in der pars superior et media und mit der Auseinanderdrängung und teilweisen Atrophie der Drüsenschläuche durch sie kann doch nicht gut über Nacht geschwunden sein. Die besteht sicher fort, wenn sie vorher bestanden hatte; aber die eigentliche Ursache auch der Magenbeschwerden, die chronische oder akut verstärkte Giftwirkung ist zurückgetreten und das Reparationsbestreben des Organismus macht sich in seiner heilsamen Stärke geltend — deshalb der Umschwung. Es mag ja dabei auch in den entzündlichen Schleimhautveränderungen allmählich ein gewisser Rückgang, eine Besserung erfolgen, aber so plötzlich ist deren Eintritt doch nicht möglich!

Was im besonderen die funktionellen Störungen des Magens betrifft, so handelt es sich hauptsächlich um eine Anomalie im Chemismus des Magensaftes, gekennzeichnet durch ein Defizit oder durch völligen Mangel an freier Salzsäure, während Pepsin auch bei schweren Störungen noch nachweisbar sein kann. Klinisch läßt sich in dem Erbrochenen oder in dem nach Probefrühstück oder Probemittagmahl ausgeheberten Magensafte bei halbwegs vorge-

schrittener Erkrankung regelmäßig freie Salzsäure nicht mehr nachweisen; nur ausnahmsweise wurde sowohl bei der kryptogenetischen als bei der durch Bothriozephalus ausgelösten perniziösen Anaemie ein positiver Befund erhoben. Ich habe selbst nur negative Salzsäurebefunde gesehen, dagegen war wiederholt Pepsin noch deutlich nachweisbar. Von anderer Seite wird auch über völligen Pepsin- und Fermentmangel überhaupt berichtet.

Mag dieser Befund in Fällen, wo die anamnestischen Angaben und das Alter der Kranken den Verdacht auf ein Karzinom des Magens nahelegen, geeignet sein, eine solche Annahme weiter zu stützen, so spricht eine andere Eigenschaft der Magenfunktion eben so sehr dagegen: die tadellos erhaltene Motilität. Naegeli spricht direkt von einer Steigerung; auch uns ist es auf der Klinik mehrmals passiert, daß wir knapp $^3/_4$ Stunden nach einem Probefrühstück den Magen bereits leer fanden, und ebenso $2^1/_2$—3 Stunden nach dem Probemittagmahl. Jedenfalls also kann von einer Herabsetzung der motorischen Magenfunktion keine Rede sein, und dementsprechend fehlt auch im Gegensatze zu den meisten Karzinom-Mageninhaltbefunden trotz Mangels der Salzsäure bei der Perniziosa chemisch die Milchsäure, und mikroskopisch und kulturell sind die langen grampositiven Stäbchen, welche wir als Milchsäurebazillen zu bezeichnen pflegen, nicht nachzuweisen: denn es fehlt zu ihrer Entwicklung die neben dem Salzsäuremangel maßgebende zweite Bedingung: die Stagnation des Mageninhaltes.

Wenn Sie diesen Befund berücksichtigen, werden Sie auch bei nachgewiesener Achlorhydrie nicht so leicht in den Irrtum einer Magenkrebsdiagnose verfallen. In terminalen Stadien kann allerdings wieder ein verdächtiges Symptom verwirrend hinzutreten: Blutgehalt des Erbrochenen. Er ist bedingt durch punktförmige oder parenchymatöse Schleimhautblutungen, welche jetzt hier wie anderwärts in die Erscheinung treten. Denken Sie vorkommenden Falles nur an diese Möglichkeit und Sie werden sich dann ganz gewiß bei erhobenem typischem Blutbefunde niemals durch eine terminale Erscheinung in Ihrer Diagnose irre machen lassen, wie ja überhaupt solche Dinge niemals diagnostisch überschätzt werden dürfen — wenn man in der

Lage war, den Kranken früher zu sehen und sich ein wohlbegründetes diagnostisches Urteil über ihn zu bilden. — Mitunter spielen weiterhin vermeintliche Resistenzen in der Magengegend eine irreführende Rolle, namentlich dann, wenn man unter der Suggestion steht, daß ein Magenkrebs vorliegen solle, und wenn der Blutbefund mangelhaft oder überhaupt nicht erhoben wurde. Da heißt es, diesen «Resistenzen» kritisch zu Leibe gehen und — ordentlich das Blut ansehen, dann ist auch ihre irreführende Herrlichkeit bald zu Ende.

γ) Darm.

Gehen wir nun zu den Darmstörungen über, so sind die beiden Extreme: Obstipation und Durchfall beinahe paritätisch vertreten. Manchmal spielen diesbezügliche Angaben schon in der Vorgeschichte der Krankheit eine Rolle, sei es hartnäckige Verstopfung, seien es wiederkehrende, kürzer oder länger dauernde Durchfallsattacken, sei es ein Wechsel beider Erscheinungen. Ebenso ist es während des Krankheitsverlaufes selbst. In ruhigen Zeiten ist normaler Stuhlgang oder Obstipationsneigung die gewöhnliche Erscheinung, bei Nachschüben kommen viel häufiger Durchfälle vor, und unstillbarer Durchfall begleitet manchmal die schweren akuten Schübe, von denen schon öfters die Rede war. Mitunter besteht dann eine Druckempfindlichkeit einzelner Darmgebiete, namentlich des Dickdarmes, als Zeichen dort ablaufender akuterer Entzündungserscheinungen, auch kann es jetzt öfters zu bemerkenswertem Meteorismus kommen, der sonst im Krankheitsbilde keine Rolle zu spielen pflegt.

Der normal geformte oder harte Stuhl, der mir öfters durch seine satt ockergelbe Färbung aufgefallen ist, hat auch bei mikroskopischer und chemischer Untersuchung keine besonderen Eigenheiten. Er ist reich an Sterkobilin, vielleicht oftmals sogar überreich daran, es finden sich zumeist nur wenig vermehrte Reste unverdauter Nahrungsmittel, am häufigsten noch etwas zahlreicher sattgelbe Schollen als Reste von Muskelfasern, gewöhnlich ohne oder doch nur mehr mit angedeuteter Querstreifung. Auch Fettseifennadeln und mit Lugol färbbare Kohlehydrate finden sich nicht in auffällig vermehrter Menge oder gar nicht. — Die Darmflora wechselt, ohne etwas Charakteristisches zu zeigen; manchmal sind auffällig viel grampositive Stäbchen

oder Kokken vorhanden, ein andermal wieder überwiegt, wie normal, die gramnegative Flora. — In diarrhoischen Stühlen findet man regelmäßig in verschiedener Menge Schleim, auch Epithelien des Darmes, vielleicht sogar manchmal einzelne Erythrozyten und Leukozyten, ferner jetzt natürlich reichliche Reste unausgenützter Nahrung, aber auch hier keine konstante oder charakteristische Abartung der Darmflora. Auch aus diesem Verhalten der Stühle geht, wie das früher schon auseinandergesetzt wurde, die Tatsache hervor, daß mit Ausnahme stürmischer Nachschubperioden die Nahrungsausnützung und Resorption bei der Perniziosa als eine ausreichende, ja zumeist als eine beinahe normal gute bezeichnet werden kann.

Ich brauche wohl nicht noch eigens hervorzuheben, daß abgesehen von etwaigen terminalen Zufallsbefunden im Stuhle (bei haemoglobinfreier Kost) niemals Blut nachweisbar ist und daß sich — von den Bothriozephalus-Fällen abgesehen — weder Parasiten, noch Wurmglieder, noch Parasiteneier vorfinden. Über zufällige oder ausnahmsweise Befunde wird noch an anderer Stelle zu sprechen sein.

*

f) Herz-Gefäßsystem.

Gehen wir sonach zu den Erscheinungen seitens der Kreislauforgane über, welche zwar nicht bezüglich der Pathogenese, wohl aber in der klinischen Symptomatologie eine hervorragende und sehr häufig das ganze Bild beherrschende Rolle spielen.

Zunächst sind subjektive Beschwerden von Kurzatmigkeit beim Gehen und Steigen, von Herzdruck hiebei, von Ohrensausen und Schwindel oftmals die ersten Klagen der Kranken, oder sie gehören doch zu den Haupterscheinungen der ersten Krankheitsperioden. Objektiv findet man dann gewöhnlich das Herz zunächst nicht erweitert, nicht hypertrophisch, wohl aber besteht an der Herzspitze und an der Auskultationsstelle der Pulmonalis ein systolisches Geräusch verschiedener Stärke und verschiedenen akustischen Charakters. Die zweiten Töne sind rein, nicht wesentlich akzentuiert, oftmals ist aber der zweite Pulmonalton etwas lauter als der zweite Aortenton. Dabei ist die Herzaktion beschleunigt, selbst bei Ruhe, namentlich aber bei jeder geringfügigen Bewegung; der periphere Puls

ist weich, dabei kann er aber ziemlich voll und selbst hüpfend sein. Stauungserscheinungen fehlen noch.

Bei weiter vorgeschrittener Erkrankung treten dann auch schwere Funktionsstörungen von seiten des Herzens zu Tage: das Herz wird erweitert, bald vorwiegend nach rechts, bald nach beiden Seiten, das systolische Geräusch ist an allen Ostien zu hören, am oberen und rechten Herzrande treten nicht selten jene kratzenden oder knirschenden pneumokardialen Geräusche auf, von welchen schon bei Besprechung der Chlorose ausführlich die Rede war, während besonders schwerer Zustände kommt es zu dem Ihnen ebenfalls bereits bekannten Galopprhythmus. Hie und da kann man selbst diastolische akzidentelle Geräusche, namentlich an der Herzbasis oder an der Trikuspidalis wahrnehmen, aber gewiß nur ganz ausnahmsweise. Zugleich treten dann, allerdings nicht eigentlich oder doch nur teilweise vom Herzen abhängig, Ödeme auf, zunächst an den Knöcheln, dann an den Unterschenkeln, schließlich am ganzen Körper, und auch in den serösen Höhlen kann es zu nachweisbaren Ergüssen kommen. Natürlich findet sich jetzt basale Bronchitis und Stauungsleber sowie Stauungsalbuminurie regelmäßig vor. Daß unter solchen Umständen die Herzaktion eine sehr beschleunigte ist, daß der Puls klein, seine Spannung unternormal wird, braucht wohl nicht hervorgehoben zu werden. Bemerkt soll sein, daß auch unter diesen Umständen Arhythmien fehlen, soferne nicht andersartige organische Veränderungen am Herzen von früher her bestehen. Subjektiv sind diese Stadien durch unerträgliches Oppresions- und Herzangstgefühl bei jeder noch so kleinen Bewegung, durch Hämmern in den Schläfen und Sausen in den Ohren gekennzeichnet. — Die Venen spielen hiebei nur eine ganz untergeordnete Rolle; negative Pulse und Nonnensausen sind häufig vorhanden. Venenthrombosen, von deren relativer Häufigkeit bei der Chlorose die Rede war, sind bei der Perniziosa nicht beobachtet worden.

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s t i s c h können uns die Herzerscheinungen zunächst wohl nur dann Schwierigkeiten machen, wenn die Anaemie selbst noch recht im Hintergrunde steht, so namentlich bei älteren Kranken in den fünfziger und sechziger Jahren, bei denen Erscheinungen von Arteriosklerose vorhanden sind und man leicht geneigt

ist, die bestehenden Beschwerden, etwaige leichte Herzvergrößerung und systolische Geräusche auf myokarditische Veränderungen zurückzuführen, ebenso wie die vielleicht doch schon auffällige, fahlgelbe Färbung des Gesichtes und der Haut. Und es braucht dabei die Annahme einer Myokarditis gar nicht einmal unrichtig zu sein; sie kann bestehen, wie es z. B. in dem schon oben erwähnten Falle meiner eigenen Beobachtung war; es wird nur zu leicht im Anfange die gleichzeitig bestehende und an Dignität den Myokardveränderungen weit überlegene Perniziosa übersehen. Ich selbst habe übrigens in den beiden mir untergekommenen Fällen schon bei der zweiten Untersuchung die richtige Diagnose zu stellen vermocht. Ich habe aber auch schon minder entschuldbare und minder kurzlebige Irrtümer gesehen, so z. B., daß eine zweifellose und weit vorgeschrittene Perniziosa bei einem jugendlichen Manne von einem bekannten Kliniker mit großer Beharrlichkeit als chronisch-septische Endokarditis diagnostiziert wurde. Auf der anderen Seite kann wirklich eine bei einer Perniziosa interkurrent auftretende verruköse Endokarditis eben der schon von früher her bestehenden und nicht wesentlich veränderten Geräusche wegen leicht übersehen werden, wie das z. B. bei einem Falle auf der Klinik v. Neusser der Fall war, bei welchem terminal plötzlich aphasische Störungen mit einer rechtseitigen Hemiparese auftraten, als deren Ursache eine Embolie der linken Arteria fossae Sylvii von einer verrukösen Endokarditis an der Mitralis aus bei der Sektion aufgedeckt wurde. Wir hatten hier, wenn ich mich recht erinnere, gehäufte kapilläre Blutungen in den linken Zentralwindungen als Ursache der Hirnerscheinungen angenommen.

*

Den bisher besprochenen Symptomgruppen von seiten des Allgemeinzustandes, des Nervensystemes, des Verdauungstraktes und des Kreislaufes gegenüber treten die krankhaften Veränderungen in anderen Organgebieten bei unserer Erkrankung ganz in den Hintergrund.

m) Schilddrüse.

Die Schilddrüse z. B. hat keine erkenntlichen Beziehungen zur Perniziosa, wenn auch gelegentlich, wie in dem einen von Decastello veröffentlichten Falle, ein Zusammentreffen und förmliches Alternieren von Basedow-

scher Krankheit und perniziöser Anaemie beobachtet werden kann; das ist eben nicht mehr, als eine zufällige Kombination, wie ja auch eine Lungentuberkulose oder ein beginnendes Magenkarzinom oder eine beliebige andere Krankheit einmal sich mit der Perniziosa verbinden kann, ohne inneren Zusammenhang beider Prozesse.

n) Lungen.

Ebenso steht es mit den Lungen. Hier kommen außer zufälligen Komplikationen nur sekundäre Erscheinungen vor, welche von Komplikationen oder von einer Funktionsschädigung des Herzens infolge der Krankheit herrühren, im letzteren Falle also hauptsächlich basale Bronchitis oder auch Kompression der unteren Lungenteile durch Hydrothorax. Nicht selten sind terminale pneumonische Herde in der Lunge, welche wohl auch in früheren Stadien der Krankheit eintreten und ihr dann ein vorzeitiges Ende bereiten können: denn einer pneumonischen Infektion ist wohl kein durch eine Perniziosa geschädigter Organismus gewachsen. Ich werde später noch auf die ganz eigenartigen Veränderungen, welche derartige akut-infektiöse Komplikationen im Blutbilde herbeizuführen vermögen, zu sprechen kommen.

Unterhalb des Zwerchfelles spielen noch Leber, Milz, Nieren und Geschlechtsorgane eine gewisse Rolle.

o) Leber.

Die Leber pflegt in die Augen fallende klinische Veränderungen nicht aufzuweisen, sie ist aber regelmäßig in geringem Grade vergrößert, mitunter merklich derber und von etwas minder scharfem Rande. Das sind aber auch so ziemlich alle vorkommenden Erscheinungen. Nur in dem früher schon erwähnten, mit Basedow komplizierten Falle konnten wir auf der Klinik Neusser terminal einen sich rasch entwickelnden und fortschreitenden Ikterus beobachten, als dessen Ursache die Autopsie eine Leberatrophie aufdeckte. Jedenfalls ist das eine ausnahmsweise Erscheinung und ihre Beziehung zur Perniziosa ist wegen der gleichzeitigen Hyperthyreose nicht einwandfrei gesichert. Wohl wird öfters im Verlaufe der Krankheit ein deutlicherer Ikterus, stets Verschlimmerungen im ganzen Bilde entsprechend, beobachtet, doch hat dieser seinen Grund nicht in einer absoluten Insuffizienz der Leberfunktion oder in einer Gallenstauung, sondern in einer nicht vollkommen überwältigbaren Überlastung der Leber mit Abbauprodukten der in

gesteigertem Zerfall begriffenen Erythrozyten; er ist zugleich von einer Polycholie der Faezes begleitet. — Krankhafte Erscheinungen seitens der Gallenwege, insbesondere Konkrementbildungen, kommen wohl nur als zufällige Komplikationen in Betracht.

p) Milz.

Was die Milz betrifft, so möchte ich sagen, daß eine ganz bescheidene, also niemals hochgradige Vergrößerung dieses Organes zu den häufigsten klinischen Erscheinungen der Perniziosa gehört. «Perkutorische» Vergrößerungen imponieren mir im allgemeinen nicht, sie müßten denn bei strengster Kritik, in rechter Schräglage erhoben und ganz konstant nachweisbar sein; Ansonsten zähle ich nur die tastbaren Milzen als einwandfrei vergrößert, vorausgesetzt, daß nicht eine wesentliche allgemeine Enteroptose, die natürlich, wie überhaupt beim weiblichen Geschlechte, auch bei einem großen Teile der an Perniziosa krankenden Menschen und insbesondere Frauen gefunden wird, auch die Wertung dieses Befundes zweifelhaft gestaltet. Wenn Ptose fehlt, so können wir gewöhnlich den unteren Milzpol unmittelbar unter dem Rippenbogen oder beim Inspirium höchstens 1—2 Querfinger unter dem Rippenbogen als einen rundlichen, recht derben Körper tasten; der vordere Rand steht höchstens in der vorderen Axillarlinie, der obere Rand der Dämpfung etwa an der achten Rippe oder im achten Zwischenrippenraume. Perisplenitis kommt klinisch kaum zur Beobachtung, auch wesentliche Schwankungen in der Milzgröße, wie wir sie bei andersartigen haemolytischen Anaemien, namentlich beim haemolytischen Ikterus kennen gelernt haben, fehlen bei unserer Krankheit. — Ein großer Milztumor, welcher zu einem wesentlichen Teile unterhalb des Rippenbogens liegend etwa bis zur Nabelhöhe nach unten und bis zur verlängerten Brustwarzenlinie nach innen reichen würde, kommt bei echter und unkomplizierter Perniziosa nach meinen Erfahrungen überhaupt nicht zur Beobachtung, wohl aber sehr leicht bei den später zu besprechenden perniziosaartigen haemolytischen Anaemien von abweichendem Typus.

q) Nieren.

Subjektive Beschwerden von seiten der Nieren fehlen vollständig, es sei denn, daß es sich um schmerzhafte Sensationen handelt, welche von einer abnorm beweglichen Niere ausgehen. Die Harnabsonderung schwankt

außerordentlich, je nach dem augenblicklichen Krankheitszustande. Während der Remissionen ist der Harn reichlich und hell, während etwaiger Herzschwächezustände ist er dagegen zumeist spärlich, hochgestellt, läßt Urate ausfallen und enthält nicht nur, wie geradezu immer, vermehrte Nukleoalbumine, sondern auch verschieden deutliche Spuren von Serumalbumin. In diesen Fällen können dann auch im Sedimente einzelne oder selbst mäßig zahlreiche hyaline oder mit Körnchen oder Epithelien und Zelltrümmern besetzte Zylinder nachgewiesen werden, genau so wie bei jeder anderen infektiösen oder schwerer toxischen Erkrankung. Eine eigentliche Nephritis ist der Perniziosa fremd, es handelt sich nur um zeitweilige Degenerationen und eventuell um Stauungsvorgänge, welche namentlich bei den Autopsien regelmäßig gefunden werden. Gewiß ist einmal auch eine echte Nephritis oder Pyelonephritis als Komplikation kein Ding der Unmöglichkeit, noch weniger Verödung einzelner oder zahlreicher Glomeruli infolge sklerotischer Gefäßveränderungen bei älteren Kranken. Das ist alles, was die Nieren und Harnwege selbst betrifft; auf die Eigenschaften des Harnes, insoweit sie Produkte der abnormen Stoffwechselvorgänge sind, komme ich gleich noch zu sprechen.

r) Geschlechtsorgane.

Seitens der Geschlechtsorgane bestehen eigentlich gar keine der Perniziosa als solcher zukommenden Störungen. Daß die Libido und die Potenz bei schwerer Erkrankung schwinden, ist doch nichts Spezifisches. Beim weiblichen Geschlechte kommen öfters hypoplastische Erscheinungen am Genitale vor, welche aber wieder nichts mit der Perniziosa selbst zu tun haben, sondern von der bestehenden Konstitutionsanomalie abhängen.

s) Lymphknoten und Knochensystem.

Schließlich muß ich doch auch noch erwähnen, daß das lymphatische System zu der Erkrankung ebenfalls keinerlei erkenntliche Beziehungen aufweist. Wohl kommt es vor, daß die Tonsillen hyperplastisch sind und daß bei jugendlichen Kranken auch zervikale Drüsen (vom Rachen her) etwas vergrößert gefunden werden: aber das sind wieder konstitutionelle Erscheinungen, nicht direkte Krankheitsäußerungen. Allgemeine Drüsenschwellungen irgendwelcher Art fehlen unbedingt bei unkomplizierter und echter Perniziosa. — Von seiten des Knochensystemes liegt höchstens eine immer nur mäßige Schmerzhaf-

tigkeit einzelner Gebiete vor: am stärksten ausgeprägt regelmäßig am Körper des Brustbeines, insbesondere an seinem unteren Ende, viel weniger an den Tibien, noch weniger etwa in der Trochantergegend der Oberschenkel, in anderen Gebieten regelmäßig vollkommen fehlend.

t) Stoffwechsel.

Und jetzt noch ein paar zusammenfassende Worte über den Stoffwechsel, den ich ebenfalls schon bei einer früheren Gelegenheit, was das Prinzip der Erscheinungen anbelangt, zu erörtern Gelegenheit hatte.

Über die Energie der Oxydationsvorgänge im Organismus ist auch bezüglich der perniziösen Anaemie ganz das gleiche zu sagen, was bei der Chlorose mitgeteilt wurde; eine Verminderung des respiratorischen Gaswechsels und dementsprechend eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge im Organismus pflegt durchaus nicht zu bestehen, sie kommen höchstens bei äußerst schwerem Allgemeinzustand in Betracht. — Bezüglich der Eiweißzersetzung habe ich schon früher in Kürze berichtet: Die Nahrungsresorption ist im allgemeinen, von zeitweiligen Störungen abgesehen, eine befriedigende und ausreichende, im Stickstoffhaushalte selbst aber kommen Störungen vor, welche offenbar mit den Schwankungen des Allgemeinzustandes zusammenhängen. Die Inkongruenz der verschiedenen Untersuchungen läßt sich leicht auf diese Weise erklären. Während der Perioden relativer Ruhe oder gar während ausgesprochener Remissionen werden sicher normale Verhältnisse, also Stickstoffgleichgewicht oder sogar Stickstoffansatz beobachtet werden, wie das von verschiedenster Seite mitgeteilt wird. Daß aber in Perioden starker Giftwirkung, insbesondere also während der Nachschubzeiten auch ein gesteigerter Eiweißzerfall und ein Defizit in der Stickstoffbilanz vorkommen kann, erscheint eigentlich selbstverständlich; die Untersuchungen von Rosenquist, welche diese Tatsache erhärtet haben, bieten dementsprechend durchaus nichts Unerwartetes. Könnte man exakte Stoffwechselversuche während der schweren Zustände akuter Giftwirkung bei stürmischen Nachschüben durchführen, so würden die negativen Ausschläge noch weitaus größer ausfallen, als dies bisher beobachtet wurde. Rosenquist hat auch schon die ganz richtige Erklärung für diese Schwankungen gegeben; sie rühren nicht von der

Anaemie als solcher her, sondern von der Stärke der auch die Anaemie erzeugenden Giftwirkung, welche zugleich mit den Erythrozyten auch anderes Zellprotoplasma trifft und schädigt. — Ungefähr das gleiche, was vom Stickstoffhaushalte im ganzen, das gilt auch von der Harnsäure- und Purinkörperausscheidung im besonderen: im Durchschnitte keine bemerkenswerten Abweichungen von der Norm, aber größere Ausschläge im einzelnen, welche eben von den bedeutenden Schwankungen des Allgemeinzustandes bzw. der Giftschädigung abhängen. — Ganz das gleiche gilt auch vom Mineralstoffwechsel, betreffe er nun Kochsalz, Phosphorsäure, Kalk oder Magnesium — überall herrschen die anscheinend widersprechenden und doch so selbstverständlichen Schwankungen.

Diesen Ungleichmäßigkeiten entsprechend sind auch die Ausscheidungsverhältnisse der Stoffwechselprodukte im Harne keine konstanten.

Die Harnstoffausscheidung wurde durch v. Noorden bei zwei schweren Fällen mit bestehenden Ödemen relativ herabgesetzt gefunden: 67.9—74 % der gesamten Stickstoffausscheidung anstatt 83—85 % im Normalzustande. R. Schmidt*), v. Stejskal und Erben und andere Autoren fanden aber hinwieder normale Verhältniswerte des Harnstoff-Stickstoffs. Die Ammoniakausscheidung wurde teils normal, teils erhöht gefunden, hie und da wurden als pathologische Produkte des Eiweißabbaues terminal im Harne Tyrosin und Leuzin nachgewiesen. Ptomaine wurden zumeist gar nicht oder höchstens in Spuren gefunden.

Häufig, aber wiederum nicht regelmäßig wird bei der Perniziosa eine Vermehrung des Indikangehaltes festgestellt, deren Grad wohl abhängig ist von dem Grade der Eiweißfäulnis im Darme, also ebenfalls nach den verschiedenen Krankheitsphasen Schwankungen unterliegen muß. Auch unsere Untersuchungen auf der Klinik haben ein durchaus wechselndes Verhalten ergeben; oftmals, besonders während der Remissionen, fehlte sicher jede Indikanvermehrung.

Von viel größerem Belang als diese Befunde sind jene, welche die Eisen- und die Urobilinausscheidung durch den

*) Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 34.

Harn betreffen. Bezüglich der ersteren wird ganz übereinstimmend von allen Autoren die zuerst von Hunter*) gefundene Tatsache einer gesteigerten Eisenausscheidung bestätigt. Die Werte betragen im allgemeinen das 3—6 fache der Norm; aber auch hier sind gewiß entsprechend den Änderungen aller Krankheitsvorgänge bedeutende Schwankungen zu erwarten und in Remissionsperioden braucht die Vermehrung entweder gar nicht vorhanden oder doch nur geringfügig zu sein. Die Eisenausscheidung durch den Harn hat deswegen eine wesentliche Bedeutung, weil sie nach den schon früher beim Kapitel Chlorose wiedergegebenen Erfahrungen als ein direkter Maßstab des Umsatzes von eisenhaltigem Zellmateriale im Organismus, also im wesentlichen als ein Maßstab des Haemoglobinabbaues betrachtet werden kann, da ja das Nahrungseisen geradezu ausschließlich durch den Darm ausgeschieden wird.

Ganz analog der Eisenausscheidung verhält sich der Urobilin- bzw. Urobilinogengehalt des Harnes, welchen wir ja gleichfalls als ein Produkt des gesteigerten Haemoglobinzerfalles betrachten dürfen. Während der Perioden des Fortschreitens der Erkrankung ist die Ausscheidung der genannten Stoffe durch den Harn regelmäßig (wenn auch nicht ausnahmslos), und zwar in einem mitunter recht beträchtlichen Maße gesteigert, indessen sie in Perioden der Besserung minimal gesteigert oder normal sein kann. — Daß ausnahmsweise einmal von R. Schmidt auch eine Haemoglobinurie gesehen wurde, ist bereits früher erwähnt worden.

---

*) British med. Journ., 1890.

38. Vorlesung.

(V. Blutbild und pathologische Anatomie der perniziösen Anaemie.)

Heute kommen wir denn, meine Herren, zur Besprechung des Blutbildes der perniziösen Anaemie. Ich möchte dabei in ähnlicher Weise wie früher bei der Chlorose vorgehen und eine Zusammenfassung der physikalischen und chemischen Blutbefunde der Einzelbeschreibung der morphologischen Veränderungen voranstellen.

Ich muß auch hier gleich wieder einen allgemeinen Satz allen Einzelbefunden vorausschicken: Wie im klinischen Bilde, so wechselt auch im Blutbilde der Perniziosa alles je nach den verschiedenen Krankheitsphasen; es läßt sich nicht ein bestimmtes Schema aufstellen, nach welchem man die Befunde des gleichen Falles oder gar verschiedener Fälle beurteilen könnte, sondern jeder Krankheitsfall ist ein Individuum für sich, und miteinander vergleichbar sind bei verschiedenen Fällen nur analoge Krankheitsphasen, nicht aber die Krankheit als Ganzes.

So ist selbstverständlich gleich das Aussehen, die Menge, die Dünn- oder Dickflüssigkeit des Blutes je nach dem augenblicklichen Zustande des Kranken verschieden. Was zunächst die Blutmenge betrifft, so scheinen die früher angeführten moderneren Untersuchungsmethoden Belege dafür geliefert zu haben, daß bei unserer Krankheit wenigstens zeitweilig eine Herabsetzung der Gesamtblutmenge bestehen könne oder sogar höchstwahrscheinlich bestehen dürfte. Weiter in meinen Behauptungen zu gehen getraue ich mich nicht, und den Satz von Naegeli, daß «die Gesamtblutmenge zweifellos und, wie Sektionen

Blutmenge.

zeigen, häufig in sehr starkem Grade herabgesetzt ist», kann ich in seiner Allgemeinheit unmöglich unterschreiben. Meines Erachtens zeigen die Sektionen nur, daß am Krankheits e n d e das Blut gewöhnlich höchstgradig zellarm und oftmals an Menge spärlich ist, aber nicht mehr, und über das Verhalten der Blutmenge während der verschiedenen Krankheitsphasen können uns nur die noch nicht über jede Kritik erhabenen Methoden der Blutmengenbestimmung am Lebenden annähernd unterrichten. Es erscheint mir zweifellos, daß auch dieser Faktor schwankt, wenn auch gerade hier die Ausgleichsbestrebungen des Organismus große Ausschläge verhüten dürften, insolange wenigstens, als sie nicht durch allzu große Wasserverluste während akuter Nachschübe (häufiges Erbrechen und Durchfälle) vereitelt werden.

Der einzelne Bluttropfen.

Das A u s s e h e n d e s e i n z e l n e n B l u t t r o p f e n s ist ebenfalls je nach der Krankheitsphase verschieden. Bei weitgehenden Remissionen kann es natürlich annähernd normal sein, bei schwerem Zustande dagegen erscheint das Blut wässerig, auffällig blaß und infolge seiner enormen Zellarmut besonders leicht zerfließlich. Ein halbwegs geübter Beobachter vermag schon an dem Bluttropfen und insbesondere an dem eben lufttrocken gemachten Deckglas-Ausstrichpräparate zu erkennen, ob die hochgradige Blässe des Blutes durch bloßen Haemoglobinmangel oder aber durch gleichzeitige extreme Zellarmut bedingt ist; oftmals habe ich auf diese Weise allein schon die Differentialdiagnose im Sinne der primär-haemolytischen Anaemie oder etwa einer schweren sekundären Karzinomanaemie richtig entschieden, ohne überhaupt noch ein mikroskopisches Bild gesehen zu haben.

Physikalische Befunde.

Die o s m o t i s c h e K o n z e n t r a t i o n des Blutes ist entweder normal oder abnorm gering, die Gefrierpunkterniedrigung schwankt zwischen — 0.52° und — 0.57° C.*). Das s p e z i f i s c h e G e w i c h t des Gesamtblutes ist natürlich je nach dem Stadium verschieden, bei schwerem Zustande aber immer in hohem Grade herabgesetzt, so daß die allerniedrigsten überhaupt beobachteten Werte bei unserer Krankheit gefunden wurden; sie schwanken dann zwischen 1020 und 1030. Diese Herabsetzung ist bedingt

*) Bzgl. dieses und der chemischen Befunde siehe S t r a u ß in v. N o o r d e n s Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. I. Bd., 1906.

einerseits durch die hochgradige Verminderung der Erythrozyten, nicht aber durch eine Gewichtsabnahme dieser, welche im Gegenteil relativ schwerer sind, und andererseits auch durch eine Herabsetzung der Dichte des Blutserums, wenn diese auch nicht jenen hohen Grad zu erreichen pflegt wie bei schweren chronischen Blutungs- und Karzinomanaemien (Strauß). — Dementsprechend gestalten sich auch die Trockenrückstandbefunde. Der Gesamttrockenrückstand ist bedeutend herabgesetzt, indem anstatt mindestens 20 % der Norm nur 10—12 % oder selbst noch weniger gefunden werden; als niedrigster Wert wurde von Erben[1]) 8.43 % ermittelt. Der Trockenrückstand des Serums wurde wiederholt mit 6—8 % bestimmt; über den Trockenrückstand der Erythrozyten liegen keine übereinstimmenden Angaben vor.

Chemische Befunde.

Von den chemischen Befunden interessiert uns vor allem das Verhalten der Eiweißkörper im Blute. Bei schwerem Zustande ist der Gesamteiweißgehalt des Blutes hochgradig herabgesetzt: anstatt mindestens 3 % Eiweißstickstoff wurden von Erben, Grawitz[2]) und mehreren anderen Autoren Herabsetzungen auf Werte zwischen 1.03 % und 1.9 % beobachtet. Dabei wurde der Eiweißgehalt der Erythrozyten durch v. Jaksch[3]) und Hoke[4]) nicht herabgesetzt, von Erben allerdings und von Sawjalow[5]) zwar in mäßigem Grade herabgesetzt gefunden, wobei jedoch Erben für die einzelnen Erythrozyten eine Erhöhung des Eiweißgehaltes auf das 1½ fache Ausmaß der Norm ausrechnet. Der Eiweißgehalt des Blutserums wurde (anstatt 1.1—1.2 % Stickstoff) auf 0.83—0.95 % N herabgesetzt, anderemale aber auch (offenbar im Remissionsstadium) normal gefunden. — Was die einzelnen Eiweißkörper betrifft, so scheint bei unserer Krankheit öfters, wenigstens nach Erben, der Globulingehalt des Gesamtblutes und des Serums gegenüber der Norm zugunsten eines höheren Albuminwertes herabgesetzt zu sein; der Fibringehalt wird als niedrig angegeben, was ja

---

1) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 40, Heft 3-4.
2) S. sein Lehrbuch, 3. Auflage, S. 289.
3) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 24, 1894.
4) Zeitschr. f. Heilkunde, N. F., Bd. 2, 1901.
5) St. Petersburger med. Wochenschr., 1901, Nr. 27.

auch mit der auffällig verlangsamten Blutgerinnung übereinstimmen würde.

Weiterhin darf vielleicht als interessant hervorgehoben werden, daß Erben den Fett- und Lezithingehalt der Erythrozyten bei der Perniziosa erhöht fand und daß auch von anderer Seite mehrmals eine leichte oder deutliche Erhöhung des Fettgehaltes im Gesamtblute festgestellt werden konnte. Entsprechend der hochgradigen Erythrozytenverminderung wurde weiters eine bedeutende Herabsetzung des Kaligehaltes im Gesamtblute, nicht aber im Blutserum, und ein gesteigerter Kalzium- und Magnesiumgehalt beobachtet (Erben). — Sonst ist nur noch auf die schon erwähnte Beobachtung von Syllaba hinzuweisen, welcher in 7 Fällen von Perniziosa im Blutserum Gallenfarbstoff nachzuweisen vermochte; auch Erben führt eine diesbezügliche Beobachtung an, wobei sich das ursprünglich goldgelbe Blutserum allmählich schön grün färbte (Biliverdin). Hieher gehört weiterhin der Nachweis von geringen Eisenmengen im Blutserum, der namentlich wieder von Erben geführt wurde, während im normalen und z. B. auch im chlorotischen Blutserum jede Spur von Eisen fehlt. Die beiden letztgeführten Befunde sind nur die natürlichen Folgen des bei unserer Krankheit — vielleicht sogar im Kreislaufe selbst — erfolgenden gesteigerten Haemoglobinzerfalles.

Morphologisches Blutbild der Perniziosa.

Damit wäre alles Wesentliche aus diesem Gebiete wenigstens registriert, und wir gehen zu den Ergebnissen der morphologischen Blutuntersuchung über, welche uns die in jeder Hinsicht maßgebenden und diagnostisch entscheidenden Befunde liefert.

Ich muß natürlich, um Ihnen von vornherein ein brauchbares Bild zu entwerfen, mit der Besprechung jener vorgeschrittteneren Krankheitsstadien beginnen, welche bereits den vollkommen ausgebildeten Blutbefund besitzen, und werde erst hernach die Veränderungen, welche das für jene entworfene Blutbild bei Beginn der Erkrankung, in deren Endstadien, während der Remissionen und schließlich

auch während akuter Nachschübe erfährt, der Reihe nach besprechen können.

I. Hauptcharaktere des Blutbildes.

Einleitend möchte ich aber doch zunächst auf ein paar Hauptcharaktere des morphologischen Blutbildes eingehen, welche in allen Krankheitstadien bestehen bleiben, wenn sie auch graduell verschieden entwickelt sind. In ihrer Gesamtheit liegt das Hauptkriterium der Kranhheit und es ist wichtig, gegenüber der vielfach üblichen Hervorhebung einzelner Zellbefunde gerade auf diese Gesamtcharaktere des Blutbildes immer und immer wieder nachdrücklichst hinzuweisen. Sie sind ja bei anderen Gelegenheiten schon wiederholt erwähnt worden, ich fasse also jetzt nur bereits Bekanntes zusammen.

a) Hyperchromie.

Der erste Hauptcharakter unseres Blutbildes bei jedem Grade der Erkrankung ist gegeben durch den hohen Färbeindex, d. h. mit anderen Worten durch den mindestens normalen, meistenteils aber übernormalen durchschnittlichen Haemoglobingehalt der Erythrozyten. An und für sich ist auch dieser Befund nicht charakteristisch; er kommt außer der Perniziosa geradezu allen primär-haemolytischen Anaemien und auch-manchen pathogenetisch andersartigen Anaemien zu, so z. B., wie wir schon gesehen haben, dem Anfangstadium der akuten Blutungsanaemie. Auch ist er in seiner typischen Ausbildung, d. h. in Form einer Steigerung des Färbeindex über 1.0 auch bei der Perniziosa nicht ausnahmslos und nicht jederzeit vorhanden, wie das schon eben mit allen «Charakteren» geht: die Ausnahme bestätigt die Regel.

b) Makrozytose.

Der zweite Hauptcharakter des Blutbildes ist in der ausgesprochenen Neigung zur Vergrößerung eines namhaften Teiles der Erythrozyten gelegen, der sogenannten Makro- oder Megalozytose*), welche geradezu ausnahmslos bei allen Fällen unserer Krankheit beobachtet wird, mir also fast noch konstanter zu sein

*) Naegeli hat neuestens vorgeschlagen, die Worte Makrozyt und Megalozyt in verschiedenem Sinne anzuwenden, indem er als Makrozyten die erst im Kreislaufe gequollenen und als Megalozyten die schon abnorm groß vom Marke gelieferten Zellen bezeichnet sehen möchte. Diese Umdeutung des Wortsinnes erscheint mir gefährlich, weil Verwirrung stiftend; ich gebrauche daher beide Worte, wie bisher üblich, als synonym.

scheint als die zumindest normale Höhe des Färbeindex; aber auch Makrozyten finden sich bei andersartigen Anaemien. Ich betrachte die große Konstanz dieses Befundes als das beste Kennzeichen dafür, daß die Krankheitsschädlichkeit in einer ganz spezifischen Weise auch auf die regeneratorische Funktion des Markgewebes einwirkt und sehe in ihm demnach etwas durchaus Wesentliches. — Eine Teilerscheinung dieses Befundes, welche aber keinesfalls jederzeit im kreisenden Blute festgestellt werden kann, ist das Auftreten eigenartig beschaffener Megaloblasten.

c) Anisozytose.

Als dritten Hauptcharakter möchte *ich die durch* ausgesprochene *Anisozytose*, welche manchmal die höchsten Grade erreicht, *und* ausgesprochene *Poikilozytose bedingte Polymorphie des Erythrozytenbildes bezeichnen*, welche in manchen Fällen und in manchen Krankheitstadien eine ganz augenfällige Neigung zum Extremen erkennen läßt. In Remissionstadien, namentlich in weitgehenden, ist aber auch dieser Charakterzug nicht mehr regelmäßig vorhanden.

d) Leukopenie und Plättchenverminderung.

Von sonstigen diagnostisch hochwertigen Befunden, welche jetzt nicht mehr die Erythrozyten betreffen, sind noch das — mit Ausnahme ganz akuter Nachschübe — regelmäßig feststellbare Fehlen einer Leukozytose bzw. das mit Ausnahme solcher akuter Nachschübe und weitgehender Remissionen regelmäßige *Bestehen einer Leukopenie und* das Fehlen einer Blutplättchenvermehrung bzw. die *fast regelmäßige Verminderung der Plättchen* hervorzuheben.

*

II. Erythrozytenbild bei vollentwickelter Krankheit.

Indem ich nun in die Einzelheiten der Befunde eingehe, lege ich der folgenden Schilderung das Blutbild der vollentwickelten Krankheit zu einer Zeit, wo weder ein stürmischer Nachschub, noch auch eine ausgesprochene Remission im Gange ist, wo vielmehr ein gewisses zeitweiliges Gleichgewicht besteht, zugrunde.

In solchem Falle sind Erythrozyten und Haemoglobin in hohem Grade vermindert, die ersteren etwa auf 1—1¼—1½ Millionen und das letztere sodann im Minimum auf 20 %, regelmäßig aber nur auf 25—40, ja 45 % der Norm.

Bei mindestens 95 von 100 Fällen können Sie darauf rechnen, daß das gegenseitige Verhältnis von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt sich tatsächlich etwa in den angegebenen Grenzen bewegt, daß also der aus diesen beiden Zahlenwerten berechnete Färbeindex (Haemoglobinwert der Erythrozyten) über 1.0 steht, 1.1 –1.5 beträgt.

Die einzelnen Fälle sind dabei verschieden, gestalten sich aber meistenteils bei den ständigen Schwankungen derart, daß jeder einzelne Fall den einmal bekundeten Charakter mit auffälliger Gleichmäßigkeit beibehält. Nur bei starken und stürmischen Veränderungen im Blutbilde kann sich auch der Färbeindex einigermaßen ändern, sonst sind die Unterschiede bei sorgfältigen Untersuchungen kaum größer als 0.1 –0.2. Voraussetzung ist, außer der peinlichen Genauigkeit der Arbeit nur, daß auch die verwendeten Apparate allen berechtigten Anforderungen entsprechen, was leider bei den Haemoglobinometern durchaus nicht immer der Fall ist. So habe ich selbst z. B. in früheren Jahren, als ich noch ausschließlich den einfachen Fleischl'schen Haemometer verwendete, beträchtliche Differenzen und wiederholt auch Werte unter 1.0 herausbekommen, die mir später, als ich entweder mit der entsprechenden Vorsicht einen Fleischl-Miescher-Apparat oder aber einen genau nach den von mir aufgestellten Prinzipien nachgeeichten Sahli'schen Haemoglobinometer verwendete, gar nicht mehr vorkamen. Es unterliegt längst keinem Zweifel mehr, daß der alte Fleischl besonders im dünnen Keilbereiche zu niedrige Werte gibt; dazu hatte ich seinerzeit auf der Klinik Neusser in verschiedenen Krankensälen auch noch ungleich verläßliche Fleischl-Apparate, so daß bei abwechselnder Verwendung der verschiedenen Instrumente bei dem gleichen Kranken unberechtigte Schwankungen vorgetäuscht werden konnten. Ich bin auf diesen Mangel erst später bei einer gleichzeitigen Prüfung aller Apparate gekommen; jeder Untersucher muß da aus eigener Erfahrung und aus eigenen Fehlern klug werden und seine Apparate wählen und beherrschen lernen!

1) Färbeindex.

Wenn wir also derartige Fehlerquellen ausschalten, wie das ja heute schon leicht möglich ist, so finden wir bis auf ganz seltene Ausnahmen den Färbeindex der Perniziosa bei vollentwickeltem Krankheitsbilde stets über 1.0,

auf der Höhe von 1.1—1.5. Noch höhere Werte sind sehr selten; einen Wert von 2.0 habe ich gar niemals gesehen, trotz der vielen hundert diesbezüglichen Untersuchungen. Nur ganz ausnahmsweise kommt auch bei der in jeder sonstigen Hinsicht klinisch und haematologisch typischen Perniziosa ein Färbeindex vor, der wenigstens anscheinend etwas unter 1.0 steht — dann aber durch lange Zeit mit eben der gleichen Konstanz, wie er sonst über 1.0 steht. Einen derartigen Fall habe ich selbst durch viele Monate beobachtet; und wenn ich schließlich auch nicht in der Lage war, die Richtigkeit der Diagnose durch das Ergebnis einer Autopsie bestätigt zu sehen, so ist doch der Mann seiner Krankheit nach einem durchaus typischen Verlaufe außerhalb des Spitales erlegen, was wohl an Beweisesstelle gelten mag. Der Färbeindex schwankte hier nach den vorliegenden Zahlenangaben zwischen 0.67 und 1.0, zumeist um 0.8 herum, und das zu Zeiten, während welcher die Erythrozytenzahl zwischen 1 Million und 1.8 Millionen wechselte. Die Beobachtung fällt aber noch in die Fleischl-Periode meiner haematologischen Untersuchungen, in die Jahre 1900 bis 1902, und die Haemoglobinuntersuchungen wurden anscheinend auch mit verschiedenen Apparaten dieses Systemes durchgeführt. Auf Genauigkeit haben also die Haemoglobinwerte und dementsprechend auch die mit ihrer Hilfe berechneten Färbeindices nach meinen seitherigen Erfahrungen keinen Anspruch, sie stehen vielmehr sicher um 20—25 % zu tief. Immerhin aber glaube ich nach genauer Durchsicht der mir noch heute vorliegenden Trockenpräparate, daß der Index zumeist in engen Grenzen um den Wert 1.0 geschwankt haben dürfte; ich komme auf den Fall gleich später noch zurück.

Anders liegen die Verhältnisse bei einem zweiten durchaus typischen Falle, der aber auch angeblich Färbeindices knapp unter 1.0 aufwies; hier wurde ausschließlich der auf dem betreffenden Krankensaale befindliche Fleischl-Apparat mit einem, wie ich später sah, notorisch minderwertigen und in den niedrigen Skalengebieten überhaupt ganz unverläßlichen, in der Färbung schlecht gelungenen Keile verwendet. Ich kann diese Werte heute überhaupt nicht als beweisend anerkennen; die neuerlich durchgemusterten Trockenpräparate sprechen durchwegs für einen

Färbeindex von m i n d e s t e n s 1.0. Seitdem ich sorgfältig kontrollierte Fleischl-Miescher- und Sahli-Apparate zu den Haemoglobinbestimmungen verwende, ist mir auffälligerweise, wie gesagt, ein Färbeindex u n t e r 1.0 bei einer Perniziosa auf der Höhe der Krankheit überhaupt nicht mehr zu Gesichte gekommen.

a) Farbstoffgehalt der einzelnen Erythrozyten.

Die gesetzmäßige Erhöhung des Färbeindex schließt aber nicht die Forderung in sich, daß a l l e Erythrozyten des perniziös-anaemischen Blutes abnorm haemoglobinreich seien — im Gegenteile, das sind sie überhaupt nie. Es enthält nur die weitaus überwiegende Mehrzahl der Erythrozyten eine mindestens normale, fast ausnahmslos aber eine bedeutend gesteigerte Menge von Haemoglobin, währenddem ein meistenteils beträchtlich kleinerer Teil von Zellen als direkt haemoglobinarm erscheinen kann und zumeist auch erscheint; allerdings stehen diese farbstoffarmen Elemente, welche dabei noch regelmäßig Mikropoikilozyten sind, zumeist an Zahl und Masse so hinter den haemoglobinreichen Riesen zurück, daß eben trotz ihrer Anwesenheit der durchschnittliche Haemoglobinwert über das Mittel gesteigert erscheint und daß der Gesamteindruck jeden Blutpräparates in ungefärbtem wie in gefärbtem Zustande ausschließlich durch die haemoglobinreichen Elemente bestimmt wird. — Große und dabei haemoglobinarme Zellen kommen auch vor, sind aber stets seltene Ausnahmen.

2) Größen- und Formverhältnisse der Erythrozyten.

Um diese Verhältnisse eingehender klarlegen zu können, muß ich auch gleich auf die G r ö ß e n - und F o r m v e r h ä l t n i s s e d e r E r y t h r o z y t e n mit eingehen. Ich habe die allen Fällen gemeinsame Neigung zur Makrozytose bereits hervorgehoben, muß aber hinzufügen, daß sich geradeso wie in Bezug auf den Haemoglobingehalt auch bezüglich der Erythrozytengröße bei der Perniziosa sehr gewöhnlich die Extreme berühren und daß gerade hierin ein Hauptcharakterzug des morphologischen Blutbildes gelegen ist. Nie fehlen bei der Perniziosa selbst bei weit vorgeschrittener Besserung neben den Makrozyten winzige, zumeist unregelmäßig gestaltete und z. T. auch haemoglobinarme Mikrozyten, also Mikropoikilozyten; ihre Zahl ist aber bei verschiedenen Fällen und auch bei demselben Falle in verschiedenen Krankheitstadien eine sehr verschiedene. Ist das Krankheitstadium von der Art, wie ich es der

a) Gegenseitiges Verhältnis zwischen Makro- und Mikrozyten während verschiedener Krankheitsphasen.

Einfachheit halber für diese Schilderung angenommen habe, so überwiegen regelmäßig weitaus die annähernd normal großen Erythrozyten und die Makrozyten, insonderheit die letzteren. Beide Formen zusammen machen gewiß $^2/_3$, meist aber sogar etwa ¾ der Gesamtzahl aus, und da auch von dem Reste ein Teil nur wenig unter der normalen Mittelgröße steht, so treten die wirklich ausgesprochenen Mikrozyten ziemlich in den Hintergrund. In früheren Krankheitstadien oder bei weitgehenden Remissionen verschiebt sich das Bild noch weiter zu Ungunsten der Mikrozyten, aber sie verschwinden auch unter diesen Verhältnissen niemals. Allerdings sind in diesen Fällen vielleicht $^9/_{10}$ der Zellen mindestens normal groß, aber in jedem Gesichtsfelde findet man doch immer einen bis mehrere meist haemoglobinarme Mikropoikilozyten, und dieser Befund ist dann um so mehr auffällig, als die großen Zellen unter solchen Umständen untereinander nur selten bedeutende Größendifferenzen aufweisen, vielmehr zumeist annähernd gleichmäßig und in nicht extremem Grade vergrößert erscheinen, was man aber, eben der Gleichmäßigkeit wegen, erst beim Vergleiche mit einem normalen Blute oder ebensogut im Erythrozytenzählpräparate durch den Größenvergleich mittelst des Zählnetzes erkennen kann. Ohne solche Vergleiche und ohne persönliche Erfahrung könnte man leicht geneigt sein, die betreffenden großen Erythrozyten überhaupt für normale Elemente zu halten.

In einem Gegensatze zu diesem bei leichtem Krankheitszustande gewöhnlichen Bilde steht das Erythrozytenbild insbesondere dann, wenn die Erkrankung durch lange Zeit in einem annähernd stationären Zustand, aber auf beträchtlicher Höhe verbleibt, wenn also der Kampf zwischen blutzerstörender Schädlichkeit und angestrengter kompensatorischer Markregeneration durch Monate, ja manchmal durch Jahre unentschieden hin und herwogt. Dann beherrschen regelmäßig die Extreme in beider Hinsicht das Feld und insbesondere ist unter solchen Umständen nach wiederholten eigenen Erfahrungen die Zahl der Mikropoikilozyten häufig eine so große, daß sie den Makrozyten mindestens die Wage halten. Dann hat überhaupt das ganze Erythrozytenbild am unverkennbarsten alle bei unserer Krankheit vorkommenden Charaktere

in extremer Weise vereinigt. Die Megalozyten sind zum größten Teile wie Riesen, dabei mit Haemoglobin vollgepfropft, so daß sie gewiß 2 oder 3 normale Erythrozyten aufzuwiegen vermögen; ihrer Form nach sind sie rund, elliptisch oder ovoid, selten anders gestaltet, mit einfacher oder durch eine Haemoglobinbrücke geteilter Delle — die letzteren Elemente vielleicht zum Teile eigentliche Doppelzellen, bei denen es zur Kernteilung und zum Kernschwund, nicht aber zur Protoplasmateilung gekommen ist. Gleich neben diesen Riesen stehen dann die oft winzigen und manchmal nur durch eine ganz zarte Haemoglobinlinie begrenzten, sich in allen nur möglichen bizarren Formen gefallenden Mikropoikilozyten, und zwischen diesen beiden Extremen liegen in einer förmlich zurücktretenden Zahl die vermittelnden Typen. Gerade unter diesen Umständen kann der Färbeindex auch knapp u n t e r 1.0 stehen, und gerade dieser Verhältnisse wegen stand er in dem schon oben angeführten Falle regelmäßig etwas unter 1.0, denn jener Fall ist ein an Schönheit wirklich unübertreffliches Beispiel extremster Aniso- und Poikilozytose mit außergewöhnlich zahlreichen Mikropoikilozyten. Wahrscheinlich sind ja diese kleinen und z. T. haemoglobinarmen und bizarr gestalteten Elemente nichts anderes als Erythrozytenfragmente, also gar keine vollgültigen Zellen mehr — aber sie haben eine typische Delle und gezählt werden sie wenigstens von jedem aufmerksamen Untersucher als Zellen geradeso und mit dem gleichen Gewichte wie die ins Riesenhafte gewachsenen Makrozyten, und deshalb sinkt dann in der Rechnung der durchschnittliche Größen- und Haemoglobinwert der Erythrozyten.

Ungefähr die Mitte zwischen diesen beiden jetzt geschilderten Erythrozytenbildern hält das gewöhnliche Bild, welches bei der anfänglich gemachten Annahme und überhaupt bei der Mehrzahl der Einzelbeobachtungen von perniziös-anaemischem Blute gefunden wird. Die haemoglobinreichen, normal oder übernormal großen Zellen überwiegen beträchtlich, sie sind untereinander wieder verschieden in der Größe, sie haben auch etwas verschiedene Form, sehr viele sind elliptisch oder ovoid oder birnförmig; extreme Makrozyten finden sich vor, sind aber gegenüber den m ä - ß i g vergrößerten Elementen stark in der Minderzahl. Mi-

krozyten sind in beträchtlicher Zahl vorhanden, aber sie sind nur zum Teile so extrem klein und extrem blaß, wie es eben geschildert wurde; der größere Teil nimmt eine Mittelstellung ein und auch die Formgestaltung ist keine so bizarre.

3) Diagnostische Bedeutung des Erythrozyten-Gesamtbildes.

Im einzelnen natürlich ist jedes Bild etwas anders, im ganzen aber ist der Eindruck ein so charakteristischer und unverkennbarer, daß Sie gar nichts anderes brauchen als eben diese Größen-, Färbungs- und Formverhältnisse der Erythrozyten und Ihrerseits natürlich ein treffsicheres Urteil, um aus jedem Präparate geradezu auf den ersten Blick die Diagnose der perniziösen Anaemie zu stellen. Dieses Blutbild ist wirklich charakteristisch, mögen Pappenheim und Grawitz und andere noch soviel daran deuteln und mäkeln; wir brauchen dann zur Diagnose gar nicht einmal mehr die weiteren Charaktere des Blutbildes, welche sich aber zum Überflusse auch immer noch finden, die Polychromasie, die basophil granulierten Erythrozyten, die Megaloblasten, die Leukopenie mit relativer Lymphozytose und die Spärlichkeit der Blutplättchen. Diese Dinge muß man aber erst suchen, während einem das Erythrozytengesamtbild mit seinen mühelos ersichtlichen Hauptcharakteren förmlich von selbst entgegenspringt: mit seiner abnorm hohen Durchschnittsfärbung, der durchschnittlichen Vergrößerung des Erythrozytendurchmessers und dabei doch der augenfälligen Aniso-Poikilozytose mit vorhandenen Extremen in beiderlei Richtung.

Ich will damit nicht sagen, daß Sie jede perniziöse Anaemie auf den ersten Blick aus einem beliebigen Blutpräparate zu erkennen vermögen, denn nicht jede befindet sich gerade, wenn Sie sie zu Gesicht bekommen, in einem Stadium, wo das Blutbild alle seine Charaktere voll entfaltet hat; ist das aber der Fall, dann ist die Diagnose auf den ersten Blick wirklich geradezu ein Kinderspiel und sie gewinnt in der Hand des Erfahrenen eine Sicherheit, wie kaum eine andere in der inneren Medizin. Nur durch den Eindruck dieses Erythrozytengesamtbildes habe ich wiederholt förmlich in einem Augenblick die richtige Diagnose in Fällen gestellt, die vorher von anderer Seite oder von mir selbst ganz anders gedeutet worden waren, mitunter auch in noch sehr wenig entwickelten Fällen.

Über einen derartigen, von mir selbst, allerdings unter der Suggestionswirkung der vom Ambulatorium mit aller Positivität gestellten Aufnahmsdiagnose zunächst als Magenkarzinom gedeuteten Fall, den ich dann ganz zufällig im Vorbeigehen an einem Erythrozytenzählpräparate mir unbekannter Herkunft durch einen Blick auf dieses Präparat augenblicklich umdiagnostizierte, habe ich Ihnen schon berichtet.

Noch ein zweiter Fall ist mir in lebhaftester Erinnerung.

Der Mann lag auf dem Krankensaale meines Kollegen und war auf Grund der Anamnese, welche seit Monaten Magenbeschwerden und vor einigen Wochen Durchfälle mit schwärzlichen Stühlen ergab, ferner auf Grund eines von einem Hospitanten gemachten Blutbefundes, welcher $2^1/_2$ Millionen Rote und angeblich 25 % Haemoglobin zu Tage gefördert hatte, als Ulcus oder Carcinoma ventriculi — ich weiß nicht mehr genau, ob das eine oder das andere — diagnostiziert worden. Als ich dann bei einem vorübergehenden Urlaub des Kollegen den Krankensaal mit übernahm, fiel mir der Kranke durch seine ausgesprochen fahlgelbe Farbe im Gesichte und an den Skleren, bei relativ geringer Anaemie auf. Ich schüttelte darüber den Kopf, drückte den Mann auf den Brustbeinkörper — das tat ihm weh; untersuchte die Milz, und sie war deutlich tastbar, während in der Magengegend ein brauchbarer klinischer Befund nicht zu erheben war. Der Verdacht auf eine Perniziosa war einmal wachgeworden und nicht mehr zurückzudämmen. Ich sagte deshalb dem das Bett führenden Hospitanten, daß ich seinen Blutbefund anzweifeln müsse und verlangte Objektträger und Deckglas, um selbst ein natives Blutpräparat zu machen. Ein Blick ins Mikroskop zeigte mir lauter sattgelbe, sich sehr lebhaft und scharfrandig abhebende, also haemoglobinreiche große Erythrozyten, dazwischen aber hie und da auch einen winzigen Poikilozyten, so daß ich nach wenigen Augenblicken sagen konnte: „Ja natürlich ist es eine Perniziosa — Ihr Blutbefund ist unrichtig."

Da war nun allerdings der junge Kollege tief gekränkt, sah auch ins Mikroskop und antwortete mir förmlich vorwurfsvoll: „Aber, Herr Assistent, warum soll das eine perniziöse Anaemie sein, das sieht ja ganz aus wie ein normales Blut." „Allerdings", sagte ich darauf, „wenn man nicht genau hinsieht — und eben darum ist es eine Perniziosa." Der junge Mann hatte begreiflicherweise die Mikropoikilozyten übersehen und die in Wirklichkeit fast durchwegs, aber in ziemlich gleichem und mäßigem Ausmaße vergrößerten Erythrozyten für normale Elemente gehalten. Die dann von mir selbst gemachte Blutuntersuchung ergab (10. X. 1901):

R. = 2,427.000, Hb. (Fl.) = ca. 50%, FJ. also 1.03; W. = 7750, mit 35·5% Ly.; keine Erbl.

Hier handelte es sich noch um eine wenig entwickelte Erkrankung und deshalb war die klinische Diagnose durch anamnestische Angaben und einen Fehler in der Haemoglobinbestimmung ursprünglich in falsche Bahnen gelenkt worden. In den nächsten Monaten gestaltete sich der Verlauf des Falles rasch fortschreitend und führte zum tödlichen Ausgange. Die Sektion bestätigte die Diagnose perniziöse Anaemie und erwies das Fehlen jeder primären Magenerkrankung.

Ich führe Ihnen diesen Fall nur an, um zu zeigen, mit wie einfachen Mitteln mitunter die Diagnose der perniziösen Anaemie auch unter erschwerenden Umständen und selbst bei wenig entwickeltem Krankheitsbilde gestellt

werden kann. Es kommt nur darauf an, daß man einen gewissen, durch Erfahrung und Kritik geschulten „klinischen Blick" hat, der auf die richtige Fährte bringt, und daß man dann auch an sich wenig ausgesprochene, aber doch prägnante Blutbilder richtig zu werten weiß.

Gehen wir jetzt auf die weiteren Einzelheiten der Erythrozytenmorphologie beim ausgesprochenen Krankheitsbilde ein.

1) Grad der Poikilozytose.

Wie schon aus dem bisher Gesagten ersichtlich ist, braucht die Poikilozytose, wenn sie auch immer und jederzeit vorhanden ist, nicht hochgradig zu sein, sie muß selbst bei schwerem Krankheitsbilde nicht extrem sein, wenn sie es auch sein kann. Etwas Kennzeichnendes bekommt sie und die Anisozytose nur durch die immer in reicher Zahl vorhandenen echten Makrozyten, welche hier nicht wie die gequollenen Erythrozyten etwa bei der akuten oder chronischen Blutungsanaemie die Zeichen der Degeneration und des bevorstehenden Zerfalles erkennen lassen, sondern sich als vollsaftige Zellriesen erweisen. Regelmäßig sind diese Zellen sehr haemoglobinreich, ja es kommt vor, daß trotz ihrer besonderen Größe die Delle im Vergleiche zur Breite des gefärbten, haemoglobinhaltigen Randsaumes auffällig klein ist. Notwendig ist aber gerade das natürlich nicht, denn ein solcher Makrozyt enthält auch bei großer Delle und nur normal breitem Haemoglobinsaume wesentlich mehr Blutfarbstoff als ein gewöhnlicher Normozyt. Sehr beliebt ist bei diesen vergrößerten Erythrozyten die ovoide Form, welche überhaupt sehr häufig bei der Mehrzahl der normal und abnorm großen Erythrozyten an Stelle der streng kreisrunden Form getreten ist; viel seltener ist die Birnform. Unregelmäßigere Formgestaltungen weisen Makrozyten kaum jemals auf, diese sind vielmehr die ausschließliche Domäne der Normo- und insbesondere der Mikrozyten.

5) Polychromasie, Kernreste und Ringkörper.

Polychromasie, basophile Granulierung und das Vorkommen kernhaltiger Erythrozyten sind Erscheinungen, welche in innigem Zusammenhange mit den Regenerationsvorgängen im Markgewebe stehen und darum in den verschiedenen Phasen der Erkrankung eine sehr verschiedene Rolle im Blutbilde spielen.

Die Polychromasie trägt bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Zellen alle typischen Charaktere

der Jugendpolychromasie an sich, und sehr häufig kann man bei genauem Zusehen und bei geeigneter Färbung, namentlich bei Anwendung einer Romanowsky-Methode in den polychromatischen Erythrozyten noch deutliche Zeichen der unvollkommenen Entkernung nachweisen. So ist es vor allem nicht selten, daß sich annähernd im Zentrum der polychromatischen Zelle eine im Farbenton etwas abweichende und namentlich auch ungleichmäßig gefärbte Partie vorfindet, über deren Bedeutung man an sich allerdings im unklaren sein könnte, die sich aber sehr wohl definieren läßt, wenn man einige weitere Bilder berücksichtigt. Gar nicht so selten kann man nämlich nachweisen, daß dieser innere Anteil der Zellen durch eine ganz scharfe, kreisrunde weißliche Linie von einem etwas anders und gleichmäßiger gefärbten Randsaume abgegrenzt ist, also einem wohlcharakterisierten Körper im Inneren der Zelle entspricht, der kaum etwas anderes sein kann als der Rest des ursprünglichen Kernes. Und noch klarer wird diese Deutung, wenn die umgrenzende Randlinie noch nicht farblos, sondern bei Romanowskyfärbung in einem deutlichen Azurtone als Cabotscher Ringkörper gefärbt erscheint — denn daß es sich hier um Kernmembranreste handelt, ist jedermann klar. Die Übergänge zwischen den leuchtend azurfarbenen und den ungefärbten Ringlinien sind unmerklich; bei längerem Liegen des gefärbten Präparates werden schließlich überhaupt alle früher azurig leuchtenden Ringe farblos. Die gute oder mangelhafte oder überhaupt fehlende Färbbarkeit des Ringes hängt also offenkundig nur von dem Grade des Abbaues der Kernwand ab. Ebenso steht es mit der Färbbarkeit des innerhalb dieses Ringes gelegenen Kernrestes. Überzeugende Bilder der fließenden Übergänge von Karyolyse zu Cabot'schen Ringkörpern mit «polychromatischem» Inhalt und dann auf dem Wege über ungefärbte Grenzlinien zur diffusen Polychromasie ohne ersichtlichen Kernrest kann man bei unserer Krankheit namentlich in Stadien einer raschen Erholung aus schwerer Krankheitsphase beobachten, wovon ich Ihnen später ein Beispiel anzuführen gedenke. In diesen Zeiten ist natürlich die Polychromasie überhaupt weitaus am häufigsten zu treffen, manchmal geradezu massenhaft, und um diese Zeit finden sich auch häufig Zellen mit der zur Jugendpoly-

chromasie in innigen Beziehungen stehenden basophilen Granulation.

6) Basophile Granulierung und Kernbröckel.

Dieser letztere Befund ist ja überhaupt zum erstenmale bei der Perniziosa erhoben worden — aber er stellt durchaus nichts für sie Charakteristisches dar und spielt auch im Blutbilde unserer Krankheit keine besonders hervorragende Rolle. Ich muß nur hier nochmals mit Nachdruck betonen, daß die diffuse Erythrozytengranulierung nichts zu tun hat mit dem Vorkommen einzelner verschieden großer, stark basophil färbbarer und bei Anwendung einer Romanowskymethode ausgesprochen violett erscheinender scharfrandiger Körper, welche nichts anderes darstellen als abgesprengte piknotische Kernbröckel, die manchmal als einzige Kernreste bestehen bleiben, während der Kern im übrigen bereits spurlos verschwunden ist. Manchmal ist ein solcher Körper, manchmal sind 2 oder 3 oder 4 oder selbst noch mehr vorhanden, immer alle verschieden groß und alle scharf begrenzt und dunkelfärbig: namentlich in Makrozyten kann man sie bei unserer Krankheit eben in den vorerwähnten Stadien besonders lebhafter Regeneration, so etwa nach einer «Blutkrise» häufig beobachten. Das sind also die gleichen Bedingungen, unter welchen man die Cabot'schen Ringe und deren weitere Umwandlungsformen, die diffuse Jugendpolychromasie und die echte basophile Granulierung am häufigsten sehen kann. Sie alle haben eine lebhafte Markreaktion zur Voraussetzung.

7) Pathogenetische Grundlage der Veränderungen im Erythrozytenbilde.

Sind ruhigere Zeiten gekommen, so nehmen alle diese das haematologische Bild belebenden Elemente an Zahl sehr beträchtlich ab, ohne jedoch ganz zu verschwinden, solange nicht etwa die Regenerationsfähigkeit des Markes hochgradig erschöpft ist, oder umgekehrt eine sehr weitgehende Remission eine fortdauernde, abnorm lebhafte Marktätigkeit überflüssig macht. Auch die extremen Größenunterschiede sind ja nichts anderes als der Ausdruck der spezifischen Knochenmarkreizung und -Schädigung, zum mindesten trifft das unbedingt für die Megalozyten zu, im höchsten Grade wahrscheinlich aber auch für die Mikrozyten. Denn ganz gleichschwere Anaemien, ihrer Pathogenese nach zweifellos ebenfalls haemolytischer Natur, bei denen die Markregeneration ganz oder beinahe völlig fehlt,

zeichnen sich gerade im strengsten Gegensatze zu der echten Perniziosa durch das Fehlen der starken Anisozytose, der ausgesprochenen Poikilozytose und vor allem der Makrozytose aus; deren Vorkommen ist also wohl mit der größten Sicherheit als der Ausdruck der unter dem Einflusse der krankmachenden Schädlichkeit pathologisch gewordenen, aber intensiv kompensatorisch tätigen Knochenmarkreaktion anzusprechen.

Eine spezielle Bedeutung kommt dabei den Makrozyten und den eigenartigen Megaloblasten zu. Wir haben schon früher gesehen, daß bei Anaemien verschiedenen Ursprunges, sowohl bei der akuten Blutungsanaemie als bei den Blutgiftanaemien zu Zeiten eine sehr stürmische Markreaktion beobachtet werden kann und daß dabei außer den gewöhnlichen Normoblasten auch vergrößerte Erythroblastentypen mit stark polychromatischem Protoplasma und einem größeren, mehr feinbalkig strukturierten Kern in den Kreislauf gelangen können; wir werden das später auch ganz besonders schön wieder bei der die diffus infiltrierende Knochenmark-Karzinose öfters begleitenden Anaemie und bei einer ganzen Reihe von Kinderanaemien feststellen können. Und obgleich bei all diesen Krankheitsformen doch in beträchtlicher Zahl vergrößerte Erythroblasten, welche von geradezu allen Autoren mit mehr oder weniger Recht als Megaloblasten bezeichnet werden, in den Kreislauf ausgeschwemmt werden — trotzdem sehen wir bei ihnen zwar öfters Megalozyten, nicht aber jene beherrschende Megalozytose, welche für die Perniziosa so sehr charakteristisch ist. Wenn dort auch öfters vergrößerte kernlose Zellen beobachtet werden, so hat doch stets ein beträchtlicher Teil von ihnen die Charaktere der gequollenen Erythrozyten, stellt also dem Untergange geweihte Elemente dar. Die Makrozyten der Perniziosa aber sind durchwegs vollkräftige, wie sich Naegeli ausdrückt «auch funktionelle» Riesen, nach allen ihren morphologischen Charakteren zu schließen.

Ich stelle mir vor, daß sie nicht nur bezüglich ihrer Funktion, sondern auch in Bezug auf ihre Abwehrkraft gegenüber der krankmachenden Schädlichkeit Riesen sind, schon von ihrer Bildungsstätte her in diesem Sinne besonders ausgerüstet. Es muß also wohl durch die Einwirkung der Schädlichkeit

auf das Markgewebe dessen ganze Produktion, oder wenigstens ein wesentlicher Teil dieser Produktion in eine bestimmte, von der Norm abweichende, aber vielleicht rein kompensatorische und als Anpassungserscheinung zu deutende Bahn gedrängt werden, was sich ja auch bei der Besichtigung des Markgewebes selbst bestätigt zeigt.

Es finden sich im Marke nicht nur regelmäßig Herde von auffällig großen Erythroblasten mit überwiegend basophilem und noch haemoglobinarmem Protoplasma und mit großem, feinstrukturiertem und blaßgefärbtem Kerne, also von eigentlichen, direkt aus den basophilen Vorstufen entstehenden Megaloblasten, sondern auch die übrigen Erythroblastennester, in denn sich die bereits haemoglobinreichen, gereiften Erythroblasten selbst wieder durch Teilung vermehren, erscheinen zu einem wesentlichen Teile aus merklich vergrößerten Elementen zusammengesetzt, deren zumeist in vielfacher Zerteilung begriffene Kerne relativ klein, chromatinreich und grobbalkig struktuiert sind. Das sind also keine Ehrlich'schen Megaloblasten, sondern pathologisch abgeartete, vergrößerte Normoblasten, und in diesen Elementen sehe ich die Mutterzellen der haemoglobinreichen Makrozyten, nicht aber in den auch im Marke viel zu spärlich vertretenen und haemoglobinarmen eigentlichen Megaloblasten. Unter günstigen Verhältnissen — für den Kranken selbst sind diese Verhältnisse allerdings gewöhnlich todbringend — kommen diese Elemente in hellen Scharen auch in den Kreislauf, wie ich das z. B. bei einer früher recht erythroblastenarmen Perniziosa sah, als ihr eine kroupöse Pneumonie ein unerwartet rasches Ende zu setzen sich anschickte. Sie finden Erythroblastenbilder dieses Falles, auf den ich übrigens bei Besprechung der Leukozytenbefunde noch einmal zurückkommen werde, auf den Tafeln wieder. — Ein großer Teil der Erythroblastenproduktion des Markgewebes ist also auf die Makrozytenbildung zugeschnitten, und weil dieser Vorgang eben gerade nur bei unserer Erkrankung beobachtet wird, sehe ich darin eine spezifische Reaktion des Markes auf eine offenbar in ihrer Wirkungsweise spezifische Schädlichkeit.

8) Erythroblasten.

a) Zahl.

Was sonst die Erythroblasten des perniziös-anaemischen Blutes betrifft, so ist es durchaus nicht nötig, daß man überhaupt immer welche im Kreislaufe vorfindet. In frühen Krankheitstadien oder bei vorgeschrittener Remission, oder schließlich in Spätstadien bei bereits eingetretener Markerschöpfung kann man wohl halbe Stunden lang mit schwacher Vergrößerung vergeblich nach ihnen suchen, oder man findet höchstens durch einen glücklichen Zufall einmal einen Erythroblasten. Bei vorgeschrittener Erkrankung ohne Markerschöpfung aber sind sie wohl immer und zumeist recht leicht auffindbar, wenn auch ihre Zahl durchaus keine imponierende zu sein braucht — auf 50, 100 oder 200 im mm^3 jedoch bringen sie es immerhin. In großen Mengen können sie vorübergehend dann auftreten, wenn nach einer schweren Verschlimmerung des Zustandes ziemlich plötzlich eine offenbar infolge augenblicklicher Erschöpfung der Giftwirkung zustandekommende und rasch fortschreitende Besserung eintritt. Dann kann man für 1—2 Wochen auch einige tausend Erythroblasten im mm^3 beobachten, und während dieser Zeit bzw. während des Abklingens ihrer höchsten Werte findet man dann die früher beschriebenen, der intrazellulären Kernauflösung ihre Entstehung verdankenden Abkömmlinge, die Kern- und Kernwandreste usw. in großer Zahl.

b) Normoblastentypen.

Ihrer Beschaffenheit nach sind die kreisenden Erythroblasten zum Teile als ganz typische Normoblasten zu bezeichnen, teils mit gut strukturiertem, jugendlichem, teils mit schrumpfendem, piknotischem oder mit einem in Karyorrhexis oder Karyolysis begriffenen Kerne, mit poly- oder orthochromatischem Protoplasma. — Der zumeist größere Teil der Erythroblasten aber gehört den vorhin beschriebenen abnorm großen Normoblastentypen, weiters den Megaloblasten und den zu ihrem Typus hinüberleitenden Zwischenformen an. Während diese letzteren nichts vom Typus der sonst zu beobachtenden Zellen dieser Art Abweichendes an sich tragen, besitzen *die eigentlichen Megaloblasten* wenigstens zum größten Teile bei der Perniziosa doch einigermaßen besondere Charaktere.

c) Megaloblasten.

Zunächst sind sie sehr gewöhnlich ganz eigentliche *Riesen*, also, um eine der Phantasie mehr schmeichelnde Bezeichnung zu wählen, richtige *Gigantoblasten*,

deren Durchmesser im Trockenpräparate, wie Sie sich aus den auf den Tafeln wiedergegebenen Beispielen überzeugen mögen, wirklich alle Erwartungen zu übertreffen vermag. — Ich habe sie niemals in ein Mikrometermaß gezwängt, aber jedenfalls sind sie sehr häufig wesentlich größer als die polymorphkernigen Neutrophilen des betreffenden Blutes, so daß 15—20 μ als Durchmesser gewiß nicht zu hoch, sondern oftmals viel zu niedrig geschätzt ist. Das muß ja nicht sein, manche Exemplare begnügen sich auch mit geringerer Umfänglichkeit, aber es ist das Gewöhnliche. Ihr Protoplasma ist schmal oder breit, schwach oder aber höchstgradig polychromatisch, haemoglobinarm oder auch nicht, gleichmäßig beschaffen oder rissig und fransig — wie sie eben die Laune des Krieges in den Kreislauf schleudert. Etwas sehr Charakteristisches aber hat ihr Kern an sich: Er ist immer groß, von Normozytengröße zum allermindesten, zumeist aber selbst einem Megalozyten beträchtlichsten Leibesumfanges nicht nachstehend. Dabei ist sowohl seine Kernmembran als das Gitterwerk seines Chromatinnetzes zart, letzteres wirklich wie ein Netz oder Gitter, in dem nur einzelne unscharf begrenzte Knotenpunkte etwas umfänglichere Chromatinanhäufungen von geringer Färbungstärke darstellen.

Dieses vielmaschige, niemals auch nur annähernd radiär segmentierte Gitterwerk des Chromatingerüstes mit dem dazwischen in unklarer Mischnuance zwischen sauer und basisch durchschimmernden Karyoplastin (Kernsaft) und der zarten Kernmembran gibt dem Megaloblastenkern der Perniziosa etwas durchaus Charakteristisches, und durch diese Eigenheit weicht er auch unverkennbar ab von den sonst noch gerne als Megaloblasten bezeichneten Erythroblastentypen, welche bei den schon früher besprochenen Anaemien ja auch recht häufig beobachtet werden. Die jetzt beschriebenen Zellen allerdings findet man nur ganz ausnahmsweise irgendwo anders als bei der Perniziosa, ebensowenig als man sonstwo deren riesige Megalozyten wiederfindet; diese beiden Gebilde haben sonach immerhin etwas für unser Blutbild Charakteristisches an sich.

Aber welcher Haematologe ist so puritanisch veranlagt, nur gerade d i e s e Formen, welche allerdings der ursprünglich von den Megaloblasten gegebenen Schilderung

Ehrlichs am besten entsprechen, allein als Megaloblasten zu bezeichnen? Ich kenne keinen — denn auch ich selbst kann mich nicht zu dieser eisernen Konsequenz bekennen, obwohl sie vielleicht das einzige Mittel wäre, um dem Namen «Megaloblast» den alten Nimbus, daß er etwas Spezifisches für eine perniziöse Anaemie bedeute, halbwegs zu retten. Was wir bei der Perniziosa allein sehen, das sind eben auch schon unter dem Einflusse der Krankheitsschädlichkeit abgeartete Megaloblasten, Zellen, welche morphologisch am ehesten den primären Erythroblasten der allerersten provisorischen Blutbildungsperiode des Embryos zu entsprechen scheinen.

9) Der «Rückschlag der Blutbildung in den embryonalen Typus» und seine Beziehungen zum Blutbilde der Perniziosa.

Ich halte diese Ähnlichkeit aber für eine rein morphologische, welche nicht eigentlich das Wesen der Sache aufklärt, und glaube am besten zu tun, wenn ich Ihnen hier gleich, mag es auch den Zusammenhang noch weiter stören, meine Meinung über den vielbesprochenen «Rückschlag der Blutbildung in den embryonalen Typus» auseinandersetze, welcher der Perniziosa zugeschrieben wird. Ich stelle mir nämlich die Sache furchtbar einfach vor, ohne jeden Nimbus von etwas Besonderem.

Die erste provisorische Blutbildungsperiode des Embryo liefert sehr große Erythroblasten, weil hier die direkten Abkömmlinge der zu den Blutinseln vereinigten mesenchymalen Zellen oder etwas später die direkten Abkömmlinge der Blutgefäßwandzellen ohne weitere Umgestaltung Haemoglobin bilden und weil dieses Ausgangsmaterial eben großzellig ist. Diese Elemente haben auch einen zartgenetzten Chromatinkörper des Kernes und der Kern ist an sich groß. Dann vermehren sich diese primären Erythroblasten selbst wieder durch Kernteilung, dabei entstehen noch immer große Zellen, welche aber jetzt kleinere und etwas minder feinnetzig strukturierte, chromatinreichere Kerne aufweisen, weil auf diesem Wege der Kern die ihm wie allen anderen Zellkernen des Blutbildungssystemes zukommende Entwicklung durchmacht: das Karyoplastin wird spärlicher, die Chromatinbalken werden gröber, der ganze Kern kleiner. Das sind die Metrozyten zweiter Ordnung von Engel. — Dann wird die myeloide Zellbil-

dung in den Fötus selbst verlegt und die Erythroblasten entstehen jetzt aus basophilen Elementen, welche einen Teil der Zellreifung in ihren Bildungsstätten bereits durchgemacht haben, ehe sie zur Haemoglobinbildung im Protoplasma schreiten. Jetzt findet also eine Vorreifung der basophilen Erythroblasten statt, bei welcher sowohl die Zelle als ganze als auch der Kern kleiner, gewissermaßen konzentrierter wird; je weiter diese Vorreifung fortgeschritten ist, ehe es zur Haemoglobinbildung kommt, desto mehr haben sie den Typus der gewöhnlichen Normoblasten: je weniger Zeit die Vorreifung zu ihrer Vollendung hatte, je früher also die Haemoglobinbildung erfolgte, desto größer ist die ganze Zelle und desto größer und feiner strukturiert ist ihr Kern. So ungefähr sind die Verhältnisse während der letzten zwei Drittel des intrauterinen Lebens, wobei natürlich anzufügen ist, daß sich auch hier bei der definitiven Blutbildung die bereits mit Haemoglobin ausgestatteten Erythroblasten wieder als solche vermehren und daß schließlich, wenn das Blutbildungsystem seine volle Entwicklung erreicht hat, diese Vermehrung der bereits haemoglobinhaltigen Erythroblasten die Hauptrolle spielt, während die Heranziehung der basophilen Vorstufen immer mehr in den Hintergrund tritt und nur bei erhöhtem Bedarfe wieder eine größere Ausdehnung erlangt.

Diese Entwicklung beschränkt sich nicht auf das Intrauterinleben, sondern sie erstreckt sich auch noch auf das ganze erste Kindesalter, und daraus erklärt es sich, daß bei erhöhten Anforderungen an das Erythroblasten-Bildungsystem in den ersten Lebensjahren so ungemein rasch und reichlich wieder vergrößerte Elemente in Aktion treten und in den Kreislauf gelangen: Es werden eben die noch aktiven Reserven sofort in ausgiebigem Maße herangezogen. Beim erwachsenen Menschen dagegen ruht die Aufgabe der Erhaltung der Art fast ausschließlich auf den Schultern der fertigen Erythroblasten und es braucht starke Reize, um wieder ein nennenswertes Hervortreten der basophilen Vorstufen herbeizuführen. Kommt es aber einmal dazu, dann beschränkt sich deren Wiedererweckung meist nicht mehr auf das Markgewebe allein, sondern in ganz bemerkenswerter Weise erfolgt dann regelmäßig zugleich die Aktivierung von extramedullären myeloiden Zellbildungsherden.

Unter solchen Umständen gelangen dann jene vergrößerten Erythroblasten in den Kreislauf, von welchen schon wiederholt die Rede war und welche in ihren größeren Exemplaren wohl allgemein als Megaloblasten, in ihren kleineren Formen als Mittelstufen zwischen Normoblasten und Megaloblasten (Mesoblasten) bezeichnet werden — eine fixe Grenze gibt es ja eigentlich nicht.

Wenn Sie die Literatur verfolgen, werden Sie immer wieder auf diese Kongruenz stoßen: In jenen Fällen, wo diese Erythroblasten in größerer Zahl im Kreislaufe angetroffen werden, findet sich anatomisch auch extramedulläre Bildung von myeloidem Gewebe. Das ist also, wenn man das Wort gebrauchen will, der wirkliche «Rückschlag in die embryonale Blutbildung», und ein solcher Rückschlag kann nicht nur bei der Perniziosa, sondern auch bei all den anderen erwähnten schweren Anaemien vorkommen (schwere Kinderanaemien, Knochenmarkkarzinose, Blutgiftanaemien, schwere akute oder subakute Blutungsanaemien), und außerdem sehr häufig auch bei der myeloiden Leukaemie. Trotzdem hat das Blutbild all dieser Fälle niemals den morphologischen Charakter der Perniziosa, weder in Bezug auf die kernlosen Erythrozyten, will sagen die Makrozytose, noch auf die Morphologie der Erythroblasten, indem bei allen diesen Formen die früher beschriebenen eigenartigen Gigantoblasten fehlen.

10) Beziehungen zwischen Megaloblasten und Makrozytose.

Allerdings kommt auch der Perniziosa dieser «Rückschlag ins Embryonale» zu, aber er ist hier noch abgeartet durch die spezifische Einwirkung der Krankheitsschädlichkeit, welche das Blutbildungsystem veranlaßt, Erythrozyten von ganz besonderer Widerstandskraft zu erzeugen. Und unter diesem Einflusse artet nicht nur die Bildung von Erythroblasten aus basophilen Vorstufen in der Weise ab, daß z. T. schon die größten, gar nicht vorgereiften basophilen Zellformen zur Haemoglobinbildung schreiten und so die eigenartigen Megaloblasten bilden, sondern auch die gewöhnlichen, sich als solche vermehrenden Erythroblasten, also die Normoblasten erfahren zum großen Teile eine Volumzunahme, welche ich der bei den Blutgiftanaemien beschriebenen Pachydermie als gleichbedeutend an die Seite

stellen möchte, und auch die entkernten Produkte ihrer Teilung sind vergrößert. Makrozyten stammen also nicht nur von jenen eigenartigen frühreifen Megaloblasten ab, sondern auch, und zwar hauptsächlich und in der herrschenden Überzahl von den pachydermischen Normoblasten — wenn wir dieses Wort übernehmen; und nur auf diese Weise ist überhaupt der makrozytische Bluttypus bei der Perniziosa zu erklären.

Denn jene Megaloblasten spielen weder im Markgewebe, noch auch im kreisenden Blute eine so hervorragende Rolle, daß sie den morphologischen Charakter der großen Masse der kernlosen Erythrozyten richtunggebend beeinflussen könnten. Die «megaloblastische Degeneration» des Markgewebes ist also meiner Auffassung nach ebensowenig wie der «Rückschlag in den embryonalen Blutbildungstypus» die Ursache der Blutmakrozytose, sondern sie ist eine eigentlich nebensächliche Teilerscheinung der unter dem Einfluß der Krankheitsschädlichkeit kompensatorisch im Sinne einer — sagen wir Pachydermie abartenden Erythrozytenbildung, deren wesentlichstes Kennzeichen im Markgewebe die Vergrößerung der dunkel- und kleinkernigen haemoglobinreichen Erythroblasten darstellt.

11) Prognostische Beurteilung der kreisenden Erythroblasten.

Nachdem wir sonach die Bedeutung der eigenartigen Megaloblasten auf das uns als richtig erscheinende Maß zurückgeführt haben, wenden wir uns wieder der Würdigung ihres Auftretens im kreisenden Blute bei der Perniziosa zu. — Erforderlich ist also nach der jetzt wiedergegebenen Auffassung ihr Erscheinen im Blute durchaus nicht und auch ihre Rolle im Markgewebe kann eine ganz bescheidene sein. Auf der anderen Seite ist nicht zu verkennen, daß sie recht häufig auch schon in relativ leichten Stadien der echten Perniziosa kreisend gefunden werden, wenn nur überhaupt Erythroblasten im Blute vorhanden sind, währenddem sie andererseits in den schwersten Krankheitstadien fehlen oder doch äußerst spärlich sein können, z. B. wenn es sich um eine fortschreitende Markerschöpfung handelt.

Neusser hat schon vor 13 Jahren *) darauf hingewiesen, daß der jeweilige Blutstatus zu keinem bindenden

*) Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 15.

Rückschlüsse auf den gleichzeitigen Knochenmarkstatus berechtigt, und diese Erfahrung muß man sich immer vor Augen halten. Ich möchte aber noch eines anfügen. Das Auftreten reichlicher Erythroblasten irgendwelcher Art berechtigt noch lange nicht immer zu der Annahme, daß eine ganz besonders energische Knochenmarkreaktion vorliege und eine Besserung zu erhoffen sei. Ich habe gerade bei der Perniziosa wiederholt unter infektiös-toxischen Einflüssen, so z. B., wie schon erwähnt, unter dem Einflusse einer tödlich endigenden Pneumonie eine ganz imponierende Erythroblastenausschwemmung in den Kreislauf gesehen, genau so, als ob es sich um eine Blutkrise mit folgender rapider Besserung des Zustandes handeln würde. Nur die sorgfältige Berücksichtigung des klinischen Allgemein- und Lokalbefundes kann vor einer Mißdeutung des Erythroblastenbefundes im Blute schützen.

Das gilt auch von dem Auftreten von Megaloblastenmitosen im Kreislaufe. Sie kommen nicht gar so selten zur Beobachtung und in den beigegebenen Tafeln finden Sie einige prächtige Exemplare davon wiedergegeben — aber das Blut, aus welchem sie stammen, gehört einer in den letzten Krankheitstadien, kurz vor dem Exitus stehenden Patientin an. — Es hat für die Beurteilung des Falles auch wenig Bedeutung, ob Sie mehr Normoblasten oder mehr typische Megaloblasten oder Zwischenstufen vorfinden und ob die Zahl der Erythroblasten im kreisenden Blute groß oder klein ist. Gerade bei den weitgehenden Remissionen finden wir höchstens zu Beginn eine starke Erythroblastenausschwemmung, später aber werden sie spärlich, ja sie verschwinden völlig, trotz der weiterschreitenden Regeneration.

III. Erythrozytenbild bei terminaler Markerschöpfung.

Nachdem ich jetzt das Erythrozytenbild der Perniziosa auf der Höhe der Krankheit beschrieben und auch schon einige Andeutungen über Änderungen dieses Bildes unter besonderen Umständen — im Beginne einer starken Remission (Blutkrise), in Frühstadien oder bei weit vorgeschrittener Besserung und bei chronisch stationärem Dauerzustande — gemacht habe, halte ich es für das beste, gleich auch noch die sonst im Verlaufe der Krankheit an ihm eintretenden Veränderungen zu skizzieren. Es bleibt mir da nach den bereits gegebenen Andeutungen nur mehr

die Beschreibung jener Änderungen, welche das Erythrozytenbild in späten Krankheitstadien bei fortschreitender Erschöpfung der Markfunktion erfährt.

Sie sind rasch umschrieben: Die Polymorphie und Eigenart des Blutbildes tritt unter diesen Umständen immer mehr zurück, weil ja eben diese beiden Eigenschaften bedingt waren durch die reaktive Knochenmarkfunktion. Es verschwinden die extremen Mikrozyten und Makrozyten immer mehr, die Erythroblasten werden relativ selten oder verschwinden ebenfalls bis auf ganz vereinzelte, versprengte Exemplare; die Poikilozytose wird geringer, die Polychromasie und basophile Granulierung der Erythrozyten tritt ganz zurück oder ist nur mehr vereinzelt nachweisbar. Auch der Färbeindex kann von der früher innegehabten Höhe auf annähernd 1.0 oder selbst etwas tiefer sinken — kurzum das Bild ist zwar noch als das einer haemolytischen Anaemie zu erkennen, aber die Extreme des gewöhnlichen Befundes der Perniziosa sind geschwunden und jetzt könnte einem die Stellung der Diagnose aus dem Blutbilde allein schon manchmal Schwierigkeiten bereiten, ebenso wie in sehr frühen oder sehr gebesserten Phasen.

IV. Erythrozytenbild bei weitgehenden Remissionen.

Was diese letzteren betrifft, so muß ich noch einmal als sehr bedeutungsvoll die ausgesprochene Vergrößerung des mittleren Erythrozytendurchmessers hervorheben. Die Extreme fehlen auch hier, die weitaus überwiegende Mehrzahl der Zellen zeigt nur ganz mäßige Größenunterschiede — aber der Durchmesser fast aller dieser Elemente ist eben übernormal, und neben ihnen gibt es beinahe nur Mikropoikilozyten. Da diese letzteren bei flüchtiger Beobachtung ihrer Kleinheit und zumeist blässeren Färbung wegen förmlich verschwinden vor der wuchtenden Übermacht der großen und sich in übersattem Haemoglobintone ungemein prägnant abhebenden Makrozyten, und da diese letzteren weiterhin meist nur geringe Formunterschiede, höchstens ovoide und vereinzelt birnförmige Gestalt aufweisen, macht das Bild tatsächlich beim ersten Blick oft einen geradezu normalen Eindruck. Nur der Erfahrene, der ein verläßliches Größenabschätzungsvermögen besitzt und auch die Kleinigkeiten bemerkt, findet leicht das Pathologische und dann geradezu Pathognomonische

heraus und vermag aus diesem Befunde allein die Diagnose mit der denkbar größten Sicherheit zu stellen. Viel leichter als im Nativ- oder Trockenpräparate wird die Größenbeurteilung im Erythrozyten-Zählpräparate durch Vermittlung des Zählnetzes. Da hat doch jeder Untersucher, der öfter mit Blutzählungen zu tun hat, schon einen gewissen Blick für die relative Größe der normalen Erythrozyten gegenüber der Quadrateinteilung des Netzes, und da ist die Vergrößerung der Perniziosa-Erythrozyten auch dem Mindergeübten anschaulich vor Augen gerückt. — Bemerken will ich noch, daß in solchen Früh- oder Remissionstadien auch Polychromasie, basophile Granulation und Erythroblasten jeder Art geradezu völlig fehlen können — und doch ist das Bild auch jetzt eigentlich kaum zu verkennen.

Wenn ich nun noch erwähne, daß die Rollenbildung der Erythrozyten im frischen Blutpräparate bei der Perniziosa, von den weitestgehenden Remissionen abgesehen, immer sehr deutlich und bei schwerem Krankheitsbilde sogar in höchstem Grade herabgesetzt ist, so ist damit wohl der Erythrozytenbefund bei der Perniziosa erledigt.

V. Blutplättchen und Fibrinbildung.

Ehe ich nun zu den Leukozyten übergehe, schalte ich als Ruhepause die Blutplättchen ein, denn von ihnen ist wenig zu sagen. Sie zeigen bei der Perniziosa die ausgesprochene Tendenz zur Verminderung, ja bei vorgeschrittener Erkrankung und dem Fehlen von Komplikationen oder akuten Krankheitsnachschüben ist der Befund der Verminderung geradezu völlig konstant. Dabei ist morphologisch gar nichts Besonderes zu bemerken, höchstens daß oftmals ganz riesige Plättchen beobachtet werden. Gezählt habe ich die Plättchen nie, ich mache also keine Zahlenangaben; auch bitte ich Sie, mir hypothetische Bemerkungen etwa über die Bedeutung der Plättchenverminderung bei unserer Krankheit zu erlassen. Wenn wir besser wissen werden, was die Plättchen überhaupt sind, woher sie stammen, dann soll darüber einmal die Rede sein, vorläufig wäre das nicht viel mehr als eben — Gerede. Gewöhnlich bleibt übrigens die Plättchenzahl auch bei akuten Krankheitsnachschüben und bei Komplikationen niedrig, doch ist hier immerhin eine Abweichung von der Regel leichter möglich und wohl auch zu begreifen. — Auch die

Fibrinbildung ist, soweit sie im Nativpräparate beurteilt werden kann, bei der Perniziosa regelmäßig herabgesetzt, ein Befund, welcher mit der Spärlichkeit der Plättchen vollauf harmoniert.

*

VI. Leukozytenbefunde.

Nun gehen wir zu den Leukozytenverhältnissen bei der Perniziosa über. Auch sie haben einen gewissen Typus, und wenn wir zu der Annahme zurückkehren, welche der Besprechung der Erythrozytenbefunde zugrunde gelegt wurde, so können wir sagen, daß unter den dort angenommenen Verhältnissen die Leukozytenzahl als herabgesetzt zu erwarten ist, zumeist etwa 2—4000 betragen und daß diese Abnahme sicher der Hauptsache nach auf eine Verminderung der Granulozyten, insonderheit der Neutrophilen zurückzuführen sein wird.

1) Zahlenverhältnisse.

Damit ist die Charakteristik des Leukozytenbefundes bei der Perniziosa im wesentlichen bereits gegeben. Die krankhaften Veränderungen liegen nicht auf seiten des lymphatischen, sondern auf seiten des myeloiden Systemes, was ja von vorneherein ganz natürlich erscheint; nur dadurch, daß die Elemente des Granulozytenapparates mehr oder weniger stark vermindert sind, treten die Lymphozyten entsprechend stärker in den Vordergrund. Aber auch sie zeigen nicht selten eine Herabsetzung ihrer absoluten Zahl, obwohl sie prozentisch vielleicht die führende Rolle spielen. Sie brauchen ja nur zu bedenken, daß 1500—2500 die Normalzahl der Lymphozyten im mm^3 des kreisenden Blutes ist; nehmen wir 2000 als Mittel, so sind das bei einer Leukozytenzahl von 4000 schon 50% der Gesamtzahl — und 4000 ist bei einer vorgeschrittenen Perniziosa geradezu eine hohe Gesamtleukozytenzahl. Sehr häufig ist dieser Wert viel niedriger, ja er kann leicht sogar noch unter 2000 und ausnahmsweise selbst unter 1500 herabgehen. In solchen Fällen könnten schließlich alle weißen Blutzellen Lymphozyten sein, ohne daß diese Elemente ihre absolute Normalzahl überschreiten würden. Das gibt es aber bei der Perniziosa nicht und daraus folgt, daß bei extremer Leukozytenverminderung auch die Lymphozyten an absoluter Zahl vermindert sein müssen. Auch die relative Lymphozytenvermehrung im Blute ist aber durch-

aus nicht die ausnahmslose Regel bei der Perniziosa. Sowohl während fortschreitender Remissionen als auch gerade bei rasc entstehender Verschlimmerung und bei sehr schwerem Allgemeinzustande gegen das Lebensende zu kann auch der prozentische Lymphozytenwert ein vollkommen normaler sein.

Weiterhin ist auch die Leukopenie nicht eine unbedingt notwendige Erscheinung in jedem Stadium unserer Krankheit: in den Frühstadien und auf der Höhe der Remissionen kann sie ohne weiteres fehlen und normalen Werten Platz machen, auch bei sehr stürmischen akuten Nachschüben kann, wenn sie noch ein gut reaktionsfähiges Mark betreffen, die Zahl vorübergehend emporschnellen, ebenso zur Zeit einer Blutkrise. Dann liegen also etwa normale oder hochnormale und mitunter auch abnorm hohe Leukozytenzahlen vor.

2) Lymphozyten u. Myeloblasten.

Aber selbst unter solchen Verhältnissen pflegt dann der prozentische Wert der Lymphozyten meist noch ein auffällig hoher zu sein, wenn auch nicht mehr so hoch wie bei niedriger Leukozytengesamtzahl. Während wir hier leicht 45—60, ja bis gegen 70 % Lymphozyten zählen können, finden wir ihrer dort etwa zwischen 30 und 40 % oder selbst nur zwischen 25 und 30 %. Aber dafür ist dann der absolute Lymphozytenwert leicht etwas über die obere Grenze der Norm gesteigert. Bedeutungsvoll und höher, als es auch physiologischerweise gelegentlich vorkommt, ist diese Steigerung übrigens niemals. Nehmen wir gleich ein Extrem an, 40 % Lymphozyten bei 8000 Gesamtzahl, was kaum jemals vorkommt, so gibt das immer erst 3200 Lymphozyten im mm^3, also eine Zahl, die auch bei ganz gesunden Menschen am Nachmittag vorkommen und selbst überschritten werden kann. Wenn also Strauß aus solchen Befunden eine bei der Perniziosa bestehende Hyperplasie des lymphatischen Apparates erschließen und die Rundzellenanhäufungen in der Schleimhaut des Magens und oberen Dünndarmes nicht als entzündlich, sondern als hyperplastisch ansprechen will, so ist das ein Vorgehen, das jeder objektiven Berechtigung entbehrt. Die histologische Untersuchung von Organen perniziös Anaemischer hat vielmehr als häufigsten Befund nicht eine Hyperplasie, sondern entweder normale Beschaffenheit oder sogar öfters

eine auffällige Kleinheit, ja eine Atrophie der Follikel ergeben; und wenn einmal eine Follikelhyperplasie z. B. im Darm besteht, dann ist sie eine Teilerscheinung eines bestehenden Status lymphaticus und hat die diesem zukommenden Charaktere, gehört aber überhaupt nicht zur perniziösen Anaemie.

Entsprechend diesem Fehlen einer primären oder nur überhaupt einer lymphatischen Hyperplasie haben auch die Lymphozyten des Blutes bei der Perniziosa gar keine pathologischen Charaktere. Sie sind teils jung und gut färbbar, teils alte Zellen mit großem, sehr schwach färbbarem, oftmals von Azurkörnchen durchsetztem Protoplasma und mit einem normal großen, rundlichen, nicht gerade sehr chromatinreichen, verwaschen gezeichneten Kerne. Nur hie und da kommt, namentlich in schweren Krankheitsphasen, eine Zelle vom morphologischen Charakter eines großen Lymphozyten in den Kreislauf, und dann ist es noch sehr fraglich, ob das wirklich ein Lymphozyt oder nicht vielmehr ein Myeloblast ist. Wahrscheinlicher ist das letztere. Ich habe derartige Zellen aber überhaupt immer nur vereinzelt im Blute gefunden; höchstens während einer nach schwerem Nachschub einsetzenden Blutkrise können sie zahlreicher sein, und dann sind es ganz sicher Myeloblasten.

Ich muß hier noch eine Bemerkung einschalten. Pappenheim, der doch früher von Myeloblasten aber schon gar nichts wissen mochte, kann diesen Namen neuestens nicht genug im Munde führen und so spricht er denn bei der Perniziosa von einer «relativen Lymphozytose oder besser Mikromyeloblastose.» Warum, das weiß ich nicht. Wohl doch nicht deshalb, weil sein arger Gegner Naegeli sagt, er habe bei der Perniziosa oftmals Myeloblasten in größerer Zahl im Blute gefunden? — Die Lymphozyten des Perniziosablutes haben aber schon gar nichts Myeloblastisches an sich, sie sind Lymphozyten von den ganz gemeinen, normalen Artcharakteren ihres Typus, nicht einmal im entferntesten unreif. Es liegt gar keine Möglichkeit vor die Zellen, welche die relative Lymphozytose erzeugen, auch nur als myeloblastenverdächtig zu bezeichnen. — Myeloblasten kommen ja neben ihnen auch öfters vor, speziell unter den gerade angeführten Verhältnissen; zahlenmäßig aber fallen sie selbst unter diesen nicht in die Wagschale.

2) Myelozyten.

Im Gegensatze zu den Lymphozyten weisen die Leukozyten des myeloiden Systemes regelmäßige und ganz bedeutende Veränderungen gegenüber der Norm auf. Zunächst finden sich in den schweren Krankheitstadien geradezu vollkommen regelmäßig unreife Granulozyten, vor allem neutrophile Myelozyten und Metamyelozyten. Die Myelozyten können auch sehr frühen Generationen angehören und dementsprechend auffällig groß sein, ein deutlich basophiles Protoplasma, sehr chromatinarmen und feinstrukturierten Kern und eine noch überwiegend basophil (bzw. im Azurtone) färbbare Granulation aufweisen. Andere Zellen dieses Typus sind wieder ziemlich reif, klein, mit bereits ausgereiftem Protoplasma und Kern und reifer neutrophiler Körnung. Der Myelozyten-Prozentsatz kann bei schwerer Erkrankung recht bedeutend sein; 3—5% sind gar nichts Besonderes. In frühen Stadien und während der Besserungen dagegen fehlen sie ganz oder sind nur vereinzelt zu treffen.

3) Morphologie der polymorphkernigen Neutrophilen.

Ganz auffällig erscheint mir in vielen Fällen bei vollentwickelter Krankheit auch das morphologische Verhalten der polymorphkernigen Neutrophilen. Schon in der Zählkammer ist mir oft ihre bemerkenswerte Größe und die Vielgliedrigkeit ihres besonders schlanken Kernes aufgefallen, und den gleichen Befund konnte ich oft und oft im Trockenpräparate bestätigt finden: ungewöhnliche Größe der Zellen und hohe Zahl ihrer Kernabschnitte bei idealer Schlankheit und Zierlichkeit der Kernform. Die Eigenheit des Kernes ist übrigens auch Arneth aufgefallen. Gar nicht selten findet man wahre neutrophile Riesen mit polymorphem Doppelkern, wie solche auch bei Infektionskrankheiten oftmals beobachtet werden, offenbar entstanden durch erfolgte Kernteilung und Kernpolymorphose bei Ausbleiben der Protoplasmateilung. Degenerationserscheinungen an den Neutrophilen nach Art der früher bereits für infektiöse Krankheiten beschriebenen Veränderungen sind mir kaum andeutungsweise untergekommen.

4) Eosinophile und Mastzellen.

Was die übrigen Glieder der Granulozytenreihe betrifft, so ist über sie wenig Übereinstimmendes zu berichten. Die Eosinophilen zeigen ein durchaus inkonstantes Verhalten. Es ist nicht richtig, daß sie immer an der Abnahme der Granulozyten ebenso wie die Neutrophilen

teilnehmen, sie können sogar auch bei niedrigem Werte der Neutrophilen relativ zahlreich vertreten sein. Das gleiche gilt von den Mastzellen. Morphologisch ist von beiden Zellformen höchstens das gelegentliche Vorkommen mangelhaft entwickelter Typen oder das ausnahmsweise Kreisen einer einkernigen (myelozytischen) Zellform zu erwähnen.

5) Große einkernige Leukozyten und Plasmazellen.

Bemerkenswert erscheint mir hinwieder der Umstand, daß sich die großen einkernigen Leukozyten in ihrem Verhalten auch hier sehr gewöhnlich den Neutrophilen eng anschließen. Sie sind bei der Perniziosa zumeist nur spärlich vertreten, haben regelmäßig herabgesetzte absolute und relative Werte zu verzeichnen und erleiden auch morphologisch nicht selten analoge Veränderungen, wie ich sie Ihnen seinerzeit als bei Infektionskrankheiten vorkommend geschildert habe: Sie erscheinen mitunter, aber immer nur zu einem kleinen Teile, abnorm vergrößert und hie und da auch vakuolisiert. Manchmal findet man unreife Formen mit schmalem Protoplasmasaum und erkennbarem Kernkörperchen vor: also strenge genommen noch Myeloblasten, aber immer nur vereinzelt. — Ebenso spielen die Plasmazellen zumeist nur eine geringe Rolle, wenn auch einzelne Exemplare wie bei jeder anderen Krankheit beobachtet werden, während akuterer Phasen können sie aber auch zahlreicher werden, z. B. während einer Blutkrise.

VII. Veränderungen des Leukozyten- und Gesamtblutbildes bei entzündlich-infektiösen Komplikationen.

Ich habe schon oben vermerkt, daß plötzliche Verschlimmerungen oder Besserungen sowie Komplikationen auch ganz wesentliche Veränderungen an dem üblichen Leukozytenbilde der Perniziosa hervorzubringen vermögen, und daß insbesondere infektiöse Erkrankungen diese Wirkung äußern.

Die schwersten Veränderungen dieser Art habe ich bei dem schon erwähnten Falle von perniziöser Anaemie gesehen, welcher durch eine Diplokokken-Pneumonie im linken Unterlappen ein plötzliches Ende fand. Unter deren Einfluß trat vor allem eine hochgradige Erythroblastenausschwemmung auf — nach der Kammerzählung etwa 2550 Erythroblasten im mm³ — welche in klarster Weise die Entstehung der Blut-Makrozyten erkennen läßt. Die überwiegende Mehrzahl der Erythroblasten zeigt nämlich mor-

phologisch zwar den Charakter und das Kernschicksal der Normoblasten (Karyorrhexis, Piknose), ist aber so bedeutend vergrößert, daß ihr Durchmesser eben den reichlichen Makrozyten des Blutes vollkommen entspricht oder noch darüber hinausgeht, während zwar auch typische Megaloblasten vorhanden sind, diese Elemente aber ganz in den Hintergrund treten. W i r h a b e n d a w i r k l i c h e i n v o l l w e r t i g e s A b b i l d d e r V e r h ä l t n i s s e d e s e r y t h r o b l a s t i s c h e n A p p a r a t e s i m M a r k g e w e b e v o r u n s, w i e e s u n t e r g e w ö h n l i c h e n V e r h ä l t n i s s e n d a s k r e i s e n d e B l u t n i e m a l s b i e t e t. — Außerdem aber ist das L e u k o z y t e n b i l d am zweiten Tage der Pneumonie, an welchem die Blutuntersuchung einige Stunden vor dem Tode vorgenommen wurde, mit einem Schlage ein vollkommen verändertes. Es finden sich nur relativ wenige in ihrer Größe und Kernform erhaltene Neutrophile — nach der Zählung in der Kammer etwa 12.4 % — und im Trockenpräparate erweisen sich auch diese Elemente größtenteils als deutlich infektiös verändert. Die überwiegende Mehrzahl der Neutrophilen aber (42.3 % der Gesamtzahl nach der Kammerzählung) sind ganz enorm groß, zeigen große, plumpe, wenig gelappte, relativ schwach gefärbte und teils zart, teils überhaupt undeutlich strukturierte Kerne, mangelhafte Granulierung und öfters auch Vakuolenbildung im Protoplasma; ihre Größe überschreitet manchmal wesentlich jene der größten sonst vorkommenden Myelozytenformen. Ich füge Ihnen eine kurze Krankheitsskizze an, da der Fall zugleich auch als Beispiel des typischen Perniziosa-Verlaufes dienen kann.

A l b e r t F., verheirateter Magazineur, 43 Jahre alt, kam am 28. IV. 1902 zum erstenmale an der Klinik von Neusser zur Aufnahme und machte folgende anamnestischen Angaben: Er war abgesehen von Kinderkrankheiten bis Jänner 1901 völlig gesund. In seinem Berufe — in einer Akkumulatorenfabrik — war er oft Schwefelsäuredämpfen ausgesetzt und hatte auch gelegentlich mit Bleiweiß zu tun. Die Krankheit begann ohne jede bekannte Ursache mit Mattigkeit und Appetitlosigkeit, Blässerwerden und Abmagerung; der Stuhl war regelmäßig und von normaler Beschaffenheit — er wurde vom Arzte täglich kontrolliert. Magenbeschwerden fehlten; dagegen bestanden Kurzatmigkeit bei Bewegung, Herzklopfen, Hämmern in den Ohren, große Schwäche, ein Gefühl, wie wenn er Blei in den Füßen hätte. Keine Ödeme. Schließlich mußte er im August 1901 die Arbeit aufgeben, lag 8 Wochen zu Bette, bekam offenkundig Arsenpillen und wurde gemästet. Bedeutende Besserung; der Appetit hob sich, ebenso das Allgemeinbefinden und der

Kräftezustand, so daß er sich dann bis zu 6 Stunden im Freien aufhalten konnte. Beim Versuche, seine Arbeit wieder aufzunehmen, rapide Verschlimmerung; auch eine leichtere Stellung konnte er nicht ausfüllen und kommt deshalb zur Aufnahme. In den letzten 3 Monaten Schmerzen im Brustbeine, sonst nirgends im Knochensystem.

Befund: Großer, kräftig gebauter Mann ohne Zeichen von lymphatischer Konstitution; wenig Fett, schlaffe Muskeln, Spur von Knöchelödem. Temperatur häufig 37.2—37.7° in den Nachmittagstunden. Fahlgelbliche Hautfarbe, bedeutende Blässe. Mund und Rachenhöhle ohne Befund; im Auge hochgradige myopische Veränderungen, keine Retinalblutungen. Hals normal, Lunge ohne wesentlichen Befund. Herzdämpfung nach rechts etwas vergrößert; leichtes systolisches Geräusch an der Spitze. In den Bulbi V. jugul. lautes Nonnensausen. Puls klein und weich. Abdomen flach. Leber etwas vergrößert, Milz sehr deutlich einen Querfinger unter dem linken Rippenbogen tastbar, ihre obere Dämpfungsgrenze im 8. Interkostalraume, der innere Rand überschreitet die vordere Axillarlinie nach vorne. Kein Magenplätschern. Genitale unverändert. Der Brustbeinkörper im unteren Teile deutlich druckschmerzhaft, sonst keine Knochenempfindlichkeit. Im Harne weder Eiweiß noch Zucker; Urobilinogen und Indikan vermehrt, ersteres nur mäßig. Im Stuhle ziemlich reichliche Muskelfaserreste, keine Kohlehydrate, wenig Fett, keine Parasiten oder Eier von solchen.

Blutbefund vom 1. V. 1902:

R. = 1,505.000, Hb. (Fl.) = 34 %, FJ. = 1.13; W. = 5840, darunter Ly. = 43.75 %, Myel. = fast 1.0 %; Erbl. = 60—70 im mm³. Morphologisch in jeder Hinsicht typisches Bild: Herabgesetzte Rollenbildung der Er., wenig Fibrin, wenig Plättchen. Hochgradige Aniso- und Poikilozytose, reichlich Makrozyten, mäßige Polychromasie. Die Erythroblasten haben zumeist Megaloblastentypus. Eosinophile und Mastzellen sind spärlich.

Pat. hält Bettruhe, wird sorgfältig ernährt und bekommt Arsenpillen, Pepsin und Salzsäure; trotzdem in den nächsten Wochen kein wesentlicher Fortschritt. Am 25. V. 1902 ergibt die Bluntersuchung:

R. = 1,823.000, Hb. (Fl.) = 32% (?), FJ. = 0.88 (?); W. = 6050, darunter Ly. = 43.12 %, Myel. = gut 2 %. Erbl. = 40—50 im mm³. Morphologisch unveränderter Befund, der Färbeindex nach den Trockenpräparaten sicher erhöht. — Der Kranke verläßt am 3. VI. 1902 die Klinik, um die hier geübte Behandlung auf dem Lande fortzusetzen.

Am 5. VIII. 1902 stellt er sich ambulatorisch vor. Er ist kaum wiederzuerkennen, sieht geradezu blühend aus, hat um gut 10 kg zugenommen. Beim Gehen und Stiegensteigen hat er noch Atemnot und Versagen der Knie, das Herz ist noch etwas nach rechts erweitert, der erste Ton gespalten. Die Milz 1—2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. — Blutbefund:

R. = 4,179.000, Hb. (Fl.) = 80 % (?), FJ. = —1.0; W. = 7700, darunter Ly. = 30.3 %, einzelne Plz., keine Myel., keine Erbl. in der Kammer.

Ende August ging der Kranke, der bis dahin um ganze 13 kg zugenommen hatte, wieder in Dienst, mußte viel Stiegen steigen, ermüdete hiebei sehr bald wieder außerordentlich und anfangs November 1902 begann wieder zunehmende Blässe und Abmagerung bei Verschlechterung des Appetites, aber ohne sonstige Magen- und Darmerscheinungen. Am 9. XII. plötz-

liche Gefühllosigkeit im rechten Unterschenkel und schießender Schmerz im rechten Oberschenkel, welche Erscheinungen zur Bettruhe zwangen, allmählich aber wieder zurückgingen. Seither auch Hüsteln und Frösteln.

Neuerliche Spitalsaufnahme am 20. I. 1903. — Der Kranke wies jetzt wieder ein schwer anaemisches Allgemeinbild auf, hatte Rötung an den Gaumenbögen und einzelne lakunäre Pfröpfe in der linken Tonsille; einige Tage später entstand ein Peritonsillarabszeß, der gespalten wurde. Fieber anfänglich bis 38.5^0, später 38.8^0, nach der Abszeßeröffnung subfebrile Temperaturen. Am 8. II. 1903 neuerliche fieberhafte Angina rechterseits; Besserung in den nächsten Tagen. Sonstiger Befund: Anfänglich keine Netzhautblutungen, dagegen bei der zweiten Untersuchung am 19. II. beiderseits ausgedehnte frische Netzhautblutungen, links auch auf der Papille selbst. Am Herzen systolisches Geräusch und Verbreiterung nach rechts. Lungen zunächst ohne besondere Veränderungen. Brustbeinkörper druckempfindlich. Leber rechts zwei Querfinger unter dem Rippenbogen, median 4 Querfinger unterhalb des Xyphoideus; Milz 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Im Harne diesmal kein Urobilin, reichlich Indikan. Spinale oder überhaupt organische Nervenstörungen im Bereiche des rechten Unterschenkels sind in der Krankheitsgeschichte nicht vermerkt; ich erinnere mich auch nicht mehr an ihr etwaiges Vorhandensein. — Im Blute:

24. I. 1903: R. = 1,449.000, Hb. (Fl.) = 28%, FJ. = annähernd 1.0; W. = 3900, darunter Ly. = 35.53 %, Myel. = knapp 0.9 %, Erbl. = ca. 30 im mm^3.

10. II., während der zweiten Angina: W. = 4600.

15. II., bei neuerlichem Fieberanstieg, ohne positiven klinischen Befund: R. = 1,025.000, Hb. (Fl.) = 20 %, FJ. = 1.0; W. = 3500.

Am 19. II. tritt nun, nachdem 2 Tage vorher nur subfebrile Temperaturen erreicht worden waren, plötzlich hohes Fieber auf bis 40.4^0, verbunden mit Delirien, und am nächsten Morgen ist eine pneumonische Verdichtung fast des ganzen linken Unterlappens mit Bronchialatmen nachweisbar. Sputum gelbgrünlich, enthält Erythrozyten und grampositive Diplokokken. — Die Bluntuntersuchung am 30. II. ergibt:

R. = 1,190.000, Hb. = 28 % ($\frac{55-56}{2}$), FJ. = 1.18; W. = 4830. Im einzelnen die bereits oben mitgeteilten eigenartigen morphologischen Befunde. — Tags vorher war sehr ausgesprochene Leukopenie (keine Zählung) und bereits der Beginn der Erythroblastenausschwemmung zu sehen gewesen. — Exitus am Nachmittag des 20. II.

Die Sektion ergibt eine ganz frische kroupöse Pneumonie des linken Unterlappens im Stadium der roten Hepatisation mit fibrinöser Pleuritis. Fettige Degeneration des Myokards und der parenchymatösen Organe des Abdomens, chronischen Milztumor (720 g), chronischen Katarrh des Magens und Dünndarms ohne eine makroskopisch deutliche Schleimhautatrophie. Schwere allgemeine Anaemie, himbeergeleeartiges Knochenmark. — Im Ausstrichpräparate erweist sich das Knochenmark als außerordentlich zellreich, und zwar finden sich enorme Mengen von Erythroblasten, unter denen ebenso wie im Blute die vergrößerten Zellen von normoblastischem Kerntypus mit vielfacher Karyorrhexis (Kleeblatt- und Rosettenfiguren) und Piknose weitaus über die ebenfalls nicht spärlich vorhandenen Megaloblastentypen mit großem, chromatinarmem und feinnetzig strukturiertem Kern überwiegen.

Auch leukozytäre Elemente sind sehr reichlich vertreten, unter ihnen ziemlich häufig lymphozytenartige und größere typische myeloblastische Elemente, aber anscheinend doch in der Überzahl neutrophil granulierte Zellen mit einfachen oder plumpgelappten Kernen, jedoch fast gar keine typischen polymorphkernigen Granulozyten; Eosinophile ziemlich zahlreich. — Auch der Milzausstrich enthält manchmal nesterweise in großer Zahl die gleichen Elemente wie das Markgewebe (myeloide Umwandlung), doch überwiegen sonst hier lymphozytäre Elemente; die Eosinophilen fehlen fast gänzlich.

Pathologische Anatomie und Histologie der Perniziosa.

Ich habe damit die Besprechung der Blutbefunde abgeschlossen und behalte mir eine rekapitulierende Zusammenfassung der wesentlichsten Punkte in Schlagworten für die Besprechung des Krankheitsverlaufes vor. Jetzt möchte ich im Anschluß an die eben mitgeteilte Beobachtung nur in kurzen Zügen auf die pathologische Anatomie unserer Krankheit eingehen, wobei ich mich allerdings auf viele bereits in den letzten Vorlesungen verstreut enthaltene Bemerkungen beziehen kann. Das folgende stellt also eigentlich nur eine der Übersicht halber noch einmal in knappen Umrissen gegebene Zusammenfassung der bereits mitgeteilten pathologisch-anatomischen Befunde und eine kurze Würdigung ihrer Bedeutung dar. Ich lasse auch alles Unwesentliche weg und betone nur die auf die klinischen Erscheinungen und die Pathogenese der Krankheit bezughabenden Momente.

Der pathologische Anatom ist eigentlich in Bezug auf die Diagnose unserer Krankheit wesentlich schlechter daran als der Kliniker, insolange wenigstens, als er nicht die histologische Untersuchung zu Hilfe nimmt. Zumindest ist er ganz außer Stande, nach dem makroskopischen Befunde zu sagen, es handle sich um eine typische Perniziosa, denn er kann eigentlich nur die Diagnose der primär-haemolytischen Anaemie und jene der vorhandenen oder fehlenden Markreaktion stellen. Und selbst darin kann er Irrtümern unterliegen; denn es gibt Formen von akuter myeloider Leukaemie, welche ein makroskopisch-anatomisch kaum unterscheidbares Bild liefern.

1) Knochenmark

Wesentlich sind zunächst die Befunde seitens der Organe des Blutbildungssystemes.

Das Knochenmark erweist sich in allen Fällen als funktionierendes Zellmark, nicht nur in den platten und spongiösen Knochen und in den Epiphysen der Röhrenknochen, sondern zum größten Teile oder gänzlich auch das Diaphysenmark der langen Röhrenknochen. Manchmal ist z. B. die ganze Femurdiaphyse bis an das distale Ende hin mit einem sattroten Mark ausgefüllt, in welchem auch die feinsten Knochenbälkchen fast vollkommen fehlen und Fettareolen kaum mehr nachweisbar sind. Das sind die Fälle mit ganz besonders mächtiger Markhyperplasie, in denen sich auch mikroskopisch das Mark vorwiegend aus Erythroblasten und Erythrozyten zusammengesetzt erweist. In anderen Fällen ist die Farbe des Markes eine lichtere und die Hyperplasie in den Röhrenknochen keine so kompakte; es finden sich schon makroskopisch sichtbare Fettinseln vor, namentlich in der distalen Hälfte der langen Knochen, oder in diesem Gebiete ist überhaupt das Fettmark vorwiegend, in welches nur zahlreiche stark vaskularisierte Inseln mit kleinen perivaskulären Herden von funktionierendem Zellmark eingestreut erscheinen. Ich habe weiterhin schon oben die Beobachtung von Meyer und Heinecke mitgeteilt, nach welcher sich auch z. B. in dem verknöcherten Kehlkopfe weite Markräume mit funktionierendem Zellmarke vorfanden. Ebenso wird es bei jeder anderen pathologischen Knochenbildung sein können.

Histologisch ist das Bild des Markes in den verschiedenen Fällen recht beträchtlich verschieden, insoferne, als einmal die Erythroblasten über die leukozytären Elemente überwiegen, einmal das umgekehrte Verhältnis zu bestehen scheint, und insoferne auch, als manchmal unter den haemoglobinfreien Zellen die granulierten, ein andermal die größeren und kleineren Formen ungranulierter Elemente die Hauptrolle spielen. — Die Verhältnisse sind auch durchaus nicht an allen Markstellen gleich, und sogar in demselben Schnitte kann man oftmals nesterweise Ansammlungen der verschiedenen Zellarten feststellen, so daß man an verschiedenen Stellen des gleichen Schnittes Belege für alle eben angeführten Möglichkeiten zu geben vermöchte. — Die Markausstriche, welche wir in den früheren Jahren leider fast ausschließlich untersuchten, geben zwar im allgemeinen ein brauchbares Bild von dem vorhandenen Zell-

materiale, nicht aber von dessen Anordnung und Zusammenhängen. Die modernen Schnittfärbungen aber, insbesondere jene mit eosinsaurem Methylenblau, geben ganz prächtige Bilder, welche uns erst einen Einblick in die Werkstätte der Zellbildung gewähren.

Unter den Tafeln finden Sie einen mit eosinsaurem Methylenblau gefärbten Knochenmarkschnitt von einer Perniziosa, bei welcher, wie ich das auch sonst, allerdings vorwiegend an Ausstrichpräparaten, wiederholt gesehen habe, trotz des Umstandes, daß die Kranke der perniziösen Anaemie als solcher erlag, noch die Granulozyten, speziell die neutrophilen Myelozyten merklich über die relativ spärlichen, nesterweise allerdings zahlreicher als in dem abgebildeten Gesichtsfelde vorhandenen Myeloblasten überwiegen; übrigens auch über die ebenfalls nesterweise vorhandenen Erythroblasten, welche teils Normoblasten-, teils Megaloblastentypus aufweisen und ebenfalls zumeist räumlich voneinander getrennt sind. — Ich betone das Überwiegen der Granulozyten über die Myeloblasten in mehreren meiner zur Autopsie gelangten Fälle deshalb, weil Naegeli meines Erachtens zu schematisch auf das Überwiegen der undifferenzierten myeloblastischen Elemente verschiedener Größe ein Hauptgewicht legt und in ihrem massenhaften Auftreten einen weiteren Beleg für die «Rückkehr des Markgewebes auf eine embryonale Entwicklungstufe» erblickt. Eine Schädigung erfährt ja offenkundig die Granulopoese bei unserer Erkrankung immer und es sind immer relativ reichliche Myeloblasten vorhanden, mehr als im normalen Marke; die extremen Befunde können sich jedoch nur bei schließlich eingetretener Markerschöpfung ergeben, und diese ist durchaus nicht die Regel, selbst dann nicht, ich wiederhole das, wenn die Kranken an ihrer perniziösen Anaemie selbst, ohne eine den Krankheitsverlauf abschneidende Komplikation gestorben sind.

Mir erscheint überhaupt die ganze Lehre von der Rückkehr des Markgewebes zu einem embryonalen Blutbildungstypus als schematisch und auch als irreführend, weil sie die Entstehungsart der tatsächlichen Veränderungen nicht aufklärt, sondern im Gegenteile geeignet ist, wohlerklärliche Erscheinungen (s. o.) in ein mysteriöses Dunkel zu rücken. Eine Rückkehr zu embryonalen Verhältnissen bedeutet die

extramedulläre Zellbildung überhaupt, und diese ist für die Perniziosa durchaus nicht charakteristisch; die spezielle Abartung der myeloiden Zellbildung bei der Perniziosa aber hat mit embryonalen Verhältnissen, wie oben auseinandergesetzt, nichts zu tun.

Sonst sind von seiten des Markgewebes als histologische Befunde noch zu erwähnen: das Vorkommen von Makrophagen mit Einschlüssen von Erythrozyten und deren Trümmern, das Fehlen einer Vermehrung von Knochenmark-Riesenzellen sowie das Vorkommen von Blutpigmentschollen, beides Zeichen eines gesteigerten Erythrozytenzerfalles, der sich z. T. auch im Markgewebe abspielt.

2) Milz.

Außer dem Knochenmarke spielen Milz und Leber die wichtigste Rolle bei der anatomischen Untersuchung von Fällen unserer Krankheit, weil in ihnen Veränderungen zu finden sind, welche für die Beurteilung des Wesens der Krankheit von großer Bedeutung sind.

Was zunächst die Milz betrifft, so ist sie fast ausnahmslos vergrößert, ohne daß ihre Schwellung einen besonders hohen Grad zu erreichen pflegt; ein Gewicht von 700—800 g, wie bei der eben vorhin mitgeteilten Beobachtung, stellt schon die obere Grenze des Gewöhnlichen dar. Der Stützapparat, Kapsel und Trabekel, sind gut entwickelt, eventuell etwas vermehrt, der Follikelapparat ist entweder unverändert oder aber sehr häufig leicht atrophisch, jedenfalls in keiner Weise spezifisch verändert oder etwa gewuchert. Die pathologischen Veränderungen spielen sich ausschließlich in der Milzpulpa ab, welche voluminöser geworden ist und eben dadurch sehr häufig den Follikelapparat zur Atrophie gebracht hat. Sie ist der alleinige Sitz der geradezu ausnahmslos gefundenen Herde von myeloider Zellbildung, welche sich nach den Angaben von Meyer und Heineke teils in den venösen Sinus, teils perivaskulär um kleinste Gefäßstämmchen herum angeordnet finden. Perivaskulär speziell ist sicher die Lokalisation der leukoblastischen Herde, in welchen sich in wechselnden Verhältnissen neutrophile Myelozyten, Myeloblasten und eosinophile Myelozyten vorfinden, während die Erythropoese ebenso wie in der Leber wenigstens zum Teile auch in den weiten Kapillarräumen vor sich zu gehen scheint. — Die Größe der myeloiden Gewebsbildungen in

der Milz ist übrigens in den einzelnen Fällen eben so wechselnd, wie die vorherrschenden Zelltypen verschieden sind. Manchmal wird von besonders zahlreichen Eosinophilen, dann wieder von besonderer Reichlichkeit der Myeloblasten berichtet, konstant ist nur die hervorragende Beteiligung von Erythroblasten; es scheint aber, daß die granuläre Differenzierung der leukozytären myeloiden Elemente hier wie überhaupt extramedullär noch mehr und noch öfter leidet als im Markgewebe selbst. Wahrscheinlich sind die Kapillarendothelien oder zum Teile perivaskuläre, ursprünglich indifferente Zellen der Ausgangspunkt der myeloiden Zellbildung in der Milz und anderwärts.

Als bedeutungsvolle Befunde sind in der Milz weiterhin hervorzuheben: Das Vorkommen der Erythrozytenphagozytose in besonders reichlichem Ausmaße und die gewöhnlich sehr ausgesprochene Haemosiderose.

3) Leber und Lymphknoten.

Von vollkommen gleicher Art, nur minder gesetzmäßig sind die Veränderungen in der Leber bei unserer Erkrankung. Konstant ist eine meist sehr hochgradige Siderose in den Leberzellen und im interstitiellen Gewebe, inkonstant sind intra- und namentlich extravaskuläre myeloide Zellbildungsherde an den weiten Kapillaren, namentlich am Rande der Acini und im periportalen Gewebe. — Gleiche Veränderungen finden sich mitunter auch in Lymphknoten; auch hier ist die myeloide Zellbildung interfollikulär und gebunden an den Verlauf von Gefäßchen, in deren Umgebung sie sich ganz typisch als ein Fremdkörper innerhalb des Lymphknotenparenchyms entwickelt. — Wenn ich noch das wiederholt beobachtete Vorkommen von Haemosiderose in den Nieren erwähne, so hätte ich hiermit die anatomischen Befunde, welche von dem gesteigerten Erythrozytenzerfall und der gesteigerten Blutneubildung abhängen, erledigt.

4) Magen-Darmtrakt.

Von den sonstigen anatomischen Befunden bei unserer Erkrankung kommt wohl den Veränderungen im Magen-Darmtrakte, welche schon früher ausführlich erörtert wurden, die größte theoretische Bedeutung zu. Ich erinnere Sie hier zusammenfassend nur daran, daß seit Faber und Bloch die früher als bedeutungsvoll angesehene Rolle von atrophischen Vorgängen in der Magen- und Darmschleimhaut auf ein sehr bescheidenes Maß

eingeschränkt worden ist. — In Wirklichkeit sind regelmäßige Erscheinungen bei der Perniziosa nur chronische Entzündungsvorgänge der Schleimhaut des Magens, besonders in der pars fundi et media und in den obersten Dünndarmabschnitten, welche gekennzeichnet sind durch reichliche Anhäufung von Rundzellen mit zahlreichen Russel'schen Körperchen (Degenerationsformen von Plasmazellen nach F a b i a n), und welche sekundär bei starker Entwicklung manchmal zu einer Verdrängung und stellenweisen Atrophie von Drüsenschläuchen in den stärkstbetroffenen Teilen der Magenschleimhaut führen, ohne daß dieser Atrophie irgend eine wesentliche Bedeutung zukäme. — Ob durch diese heute allgemein anerkannten, übrigens in verschiedenen Fällen ganz verschiedengradig entwickelten chronisch-entzündlichen Schleimhautveränderungen die Bildung von abnorm haemolytisch wirksamen lipoiden Körpern gefördert oder vermittelt wird, ob also diese Entzündung vielleicht auch eine genetische Beziehung zu den haemolytischen Vorgängen hat, oder ob sie diesen als koordinierte Lokalschädigung durch die Krankheitsnoxe an die Seite gestellt werden muß, das sind noch offene Fragen, wenn auch die von manchen Seiten andauernd mit Überzeugung vertretene ursächliche Bedeutung dieser Veränderungen bereits von den meisten Forschern der Jetztzeit in Abrede gestellt wird.

5) Nervensystem.

Auch über die Veränderungen im z e n t r a l e n N e r v e n s y s t e m e, insbesondere im Rückenmarke habe ich schon früher ausführlich gesprochen und verweise hier einfach darauf, daß es sich nach der dort gegebenen Schilderung entweder um kleine kapilläre Blutungen, oder aber hauptsächlich um perivaskuläre Degenerationsherde mit interstitieller Gliawucherung handelt, welche insbesondere in der weißen Substanz der Hinterstränge, seltener auch der Seitenstränge und nur ganz ausnahmsweise und in geringer Ausdehnung auch in der grauen Substanz lokalisiert sind, und an welche sich, namentlich bei dichter Häufung der Herde in umschriebenen Markbezirken dann eine entsprechende absteigende Faserdegeneration anzuschließen pflegt. Ich betone auch noch einmal die weitgehenden Inkongruenzen zwischen anatomisch-histologischen Befunden und klinischen Erscheinungen, welche wiederholt hervorgehoben wurden. — Im Gehirn und in den Meningen findet

sich als Obduktionsbefund regelmäßig ein wechselnd starkes Ödem, das an sich durch ungleiche Entwicklung auch vorübergehende Hemiparesen oder Monoparesen erzeugen kann; öfters sind auch kapilläre Blutungen in die Hirnsubstanz beobachtet worden, welchen meistenteils keinerlei klinische Erscheinungen entsprechen. — Veränderungen an peripheren Nerven spielen keine Rolle im Krankheitsbilde.

6) Herz und sonstige Organe.

Was das Herz-Gefäßsystem betrifft, so finden sich als von der Krankheit abhängig nur Vorgänge schwerer fettiger Degeneration im Myokard, welches sehr häufig das typische Bild der Tigerung des Herzmuskels aufweist, und Dilatationen leichten Grades namentlich im rechten Herzen, hie und da auch herdförmige Gefäßintimaverfettungen. — Die öfters zu beobachtende Hypoplasie des Herz-Gefäßsystemes ist eine konstitutionelle Anomalie und steht in keiner direkten Verbindung mit der Krankheit als solcher.

Parenchymatöse und fettige Degeneration findet sich weiterhin regelmäßig in Leber und Nieren. Einzelne Ekchymosen werden öfters subepikardial gefunden, manchmal auch Erosionen im Magen-Darmtrakte. Alle übrigen Befunde von Belang stellen sich als Komplikationen dar und haben zur Krankheit selbst keine näheren Beziehungen.

*

Perniziöse Anaemie und Organmarasmus.

Ich muß jetzt aber noch auf eine Behauptung von Grawitz*) zu sprechen kommen, welcher von der wirklichen Perniziosa unter dem Namen: «tödlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache» Krankheitsfälle absondern möchte, bei welchen intra vitam eine allgemeine Kachexie mehr in den Vordergrund trat als die allerdings immer vorhandene und schwere Anaemie. Aber diese Kranken sterben nach Grawitz's Beobachtungen bei einem Blutbefund. welcher als solcher zur Herbeiführung des Todes an «Anaemie» nicht schwer genug erscheint, bei einem Befunde nämlich mit einer Erythrozytenzahl nicht unter 1 Million und einem Haemoglobingehalte nicht unter 25 % der Norm; eben deshalb möchte sie Grawitz von der wirklichen Perniziosa trennen. Auch die Obduktionen

*) Berliner klin. Wochenschrift. 1903. Nr 25—26. Siehe auch sein Lehrbuch, 3. Auflage.

ergaben in diesen Fällen «bezüglich der Ätiologie vollständig negativen Befund in Bezug auf Organerkrankungen, Parasiten usw., so daß diese Fälle . . . zunächst schlechthin unerklärlich sind.» Als wichtigsten klinischen Befund hat Grawitz bei diesen Kranken das Fehlen der Magensäure hervorgehoben und er führt die Entstehung der Kachexie in ähnlicher Weise auf die Bildung von toxischen Produkten der Eiweißzersetzung im Darme zurück, wie er das für die Entstehung der perniziösen Anaemie angenommen hat. In einer späteren Arbeit *) erweitert allerdings Grawitz den Kreis der ursächlichen Schädlichkeiten, indem er Funktionstörungen auch anderer Organsysteme, welche er als Folgen eines Organmarasmus anspricht, einbezieht. So spricht er von Arteriosklerose, Urotoxie, Myomintoxikation als möglichen Ursachen dieser schweren Anaemien.

Nehmen wir zunächst die ersterwähnten Fälle von Grawitz vor. Wo liegt da die Grenze und wo überhaupt der Wesensunterschied gegenüber der «echten Perniziosa»? Kein Mensch betrachtet heute die Anaemie als das «Wesen» der Perniziosa, sondern jeder sieht in ihr lediglich das hervorstechendste und charakteristischeste Symptom einer ätiologisch unbekannten toxischen Schädigung, von welcher auch andere Organsysteme getroffen werden. Warum soll also der an Perniziosa Erkrankte just an dem Grade der Anaemie und nicht z. B. infolge der Myokardschädigung sterben? — Diese Fälle von Grawitz sind gewiß nichts anderes, als ganz gewöhnliche, echte Perniziosae. — Und die weiteren Fälle von schwerer Anaemie infolge Organmarasmus? Entweder sind sie perniziöse Anaemien, bei denen nebenher z. B. auch eine Arteriosklerose besteht, oder sie sind gemeine symptomatische Anaemien, welche dann gewiß pathogenetisch und wohl auch blutmorphologisch von der Perniziosa ohne Schwierigkeit zu trennen sind, mit ihr sonach allerdings weder klinisch noch anatomisch etwas zu tun haben.

---

*) Über organischen Marasmus, Berlin (Enke), 1910.

39. Vorlesung.

(VI. Verlauf, Prognose und Differentialdiagnose der perniziösen Anaemie.)

Nachdem wir jetzt die Darstellung aller vitalen und postmortalen Erscheinungen unserer Krankheit abgeschlossen haben, bleibt uns noch die Besprechung ihres klinischen Verlaufes, ihrer Prognose und ihrer Behandlung übrig. Ich habe mir hauptsächlich für diese Erörterungen auch die Wiedergabe von Beispielen eigener Beobachtung vorbehalten.

Sprechen wir also vor allem vom Krankheitsverlaufe und der Prognose. Beide sind voneinander nicht zu trennen.

I. Vorläufige Abtrennung der haemolytischen Anaemien ohne Markreaktion.

Da muß ich an erster Stelle hervorheben, daß ich aus Gründen der möglichst klaren Diagnostik und Abgrenzung vorläufig alle aplastischen haemolytischen Anaemien, oder sagen wir besser, wenn auch langatmiger, alle haemolytischen Anaemien mit Fehlen der Knochenmarkreaktion von der Bezeichnung als «perniziöse Anaemie» ausgeschlossen habe, obwohl es mir keinem Zweifel zu unterliegen scheint, daß eine ätiologisch einheitliche Erkrankung ebensogut ohne jede Markreaktion verlaufen kann, wie sie sonst mit mehr oder minder starker Reaktion verbunden ist. Da wir aber auf der einen Seite die Ätiologie der perniziösen Anaemie nicht kennen und auf der anderen Seite das Fehlen der Markreaktion zugleich das Verschwinden der bei Mangel der ätiologischen Definition allein für die Diagnosestellung maßgebenden Krankheitscharaktere mit sich bringt, so ist es unmöglich festzustellen, ob eine

ohne Markreaktion verlaufende primär-haemolytische Anaemie ätiologisch der Perniziosa zuzurechnen ist oder nicht; denn es gibt haemolytische Anaemien mit einer offenkundig von jener der perniziösen Anaemie abweichenden ätiologischen Schädlichkeit. Ich sehe mich also gezwungen, vorläufig bis zur zweifellosen ätiologischen Definition alle haemolytischen Anaemien mit fehlender Markreaktion unter diesem Namen zusammenzufassen und sie von der gewöhnlichen perniziösen Anaemie, deren Diagnose uns hauptsächlich nur durch die Eigenart der Markreaktion auf eine uns noch unbekannte Schädlichkeit ermöglicht wird, vorläufig abzutrennen.

II. Verlaufsmöglichkeiten bei vorhandener Markreaktion.

Demgemäß umfaßt der Begriff perniziöse Anaemie in der von mir vorgenommenen Abgrenzung nur jene primär-haemolytischen Anaemien, welche durch die im vorausgehenden ausführlich geschilderte Abartung der Markreaktion auf eine uns bisher noch unbekannte ätiologische Schädlichkeit gekennzeichnet sind.

Ihr Verlauf läßt, wenn wir Typen herausgreifen wollen, etwa folgende Charaktere erkennen:

1) Akut tödlicher Verlauf.

1. Es kommt vor, aber relativ sehr selten, daß die Erkrankung in einem Zuge ohne wesentliche Besserung wirklich progressiv im Zeitraume mehrerer Monate tödlich verläuft.

2) Rekurrierender und intermittierender Verlauf.

2. Das regelmäßige Verhalten ist aber ein rekurrierender Krankheitsverlauf, welcher wiederum zwei Hauptformen erkennen läßt, und zwar in folgender Weise:

a) Die Krankheit beginnt manchmal subakut, meistenteils aber sehr schleichend und erreicht einen bestimmten, mehr oder minder deutlich erkennbaren Grad. Dann erfolgt ohne ersichtliche Ursache eine weitgehende Besserung, welche aber nicht zu einer vollständigen Genesung führt und zumeist nicht länger als einige Monate andauert, um dann von einer neuerlichen Verschlimmerung, welche sehr gewöhnlich die erste Attacke an Schwere und Dauer übertrifft, abgelöst zu werden. Dieses Spiel wiederholt sich öfter in wechselnder Stärke der Anfälle und mit wechselndem Grade und verschiedener Dauer der Remissionen. Mitunter entsteht dann ein durch Monate oder selbst Jahre dauernder annähernd stationärer Zustand beträchtlicher Schwere mit nur sehr geringen Schwankungen. Schließlich wird die Er-

krankung entweder durch eine interkurrente Komplikation tödlich beendigt, oder aber es kommt unter Erlahmung der Markreaktion zu einem letzten tödlich endigenden Fortschreiten des Prozesses. Eine Heilung ist nur in seltenen Fällen dann zu erwarten, wenn bei nicht zu weit vorgeschrittener Erkrankung bzw. bei noch erhaltener Reaktionsfähigkeit des Markgewebes ein ätiologischer Teilfaktor der Krankheit erkannt und definitiv entfernt werden kann: Bothriozephalusinfektion, Schwangerschaft oder Lues. Sonst ist der Ausgang der Krankheit wohl stets ein tödlicher, wenigstens liegen über durchaus sichergestellte Dauerheilungen absolut sicher diagnostizierter Fälle unter anderen Umständen keine einwandfreien Berichte vor. Die Krankheitsdauer schwankt bedeutend, beträgt aber zumeist 3—5 Jahre; noch längere Krankheitsdauer dürfte gelegentlich vorkommen. — Dies ist der weitaus häufigste Typus der Krankheit.

b) Die Erkrankung zeigt einen noch stärker diskontinuierlichen Verlauf, indem mehr minder schwere Krankheitsanfälle mit ziemlich langen Perioden anscheinend völliger Gesundheit wechseln. Die Anfälle können einige Monate, die scheinbaren Heilungen 1—2, selbst bis 5 Jahre dauern, und das ganze Spiel kann sich mehrmals wiederholen bis zum schließlich letalen Ausgange. Solche Krankheitsfälle, bei welchen also die Schädlichkeit mitunter durch Jahre ganz unwirksam oder doch verschwindend geringgradig zu sein scheint, kommen weitaus seltener vor als der eben vorher beschriebene, aber häufiger als der erstangeführte Typus. Ihre Dauer ist mit 8—10—13 Jahren (ein Fall von Hirschfeld) beschrieben worden.

Naturgemäß ist die Trennung der drei Typen eigentlich eine willkürliche, denn zwischen ihnen werden wieder vermittelnde Formen beobachtet. Ich wollte Ihnen ja auch nur ein die Hauptzüge festhaltendes Übersichtsbild geben.

3) Ursachen des verschiedenen Verlaufes.

Die Erklärung für die Verschiedenheiten des Verlaufes ist eine ungemein einfache und klare. Die Krankheit stellt einen Kampf dar zwischen der in wechselnder Stärke einwirkenden Noxe und der Widerstandskraft und den kompensatorischen Reaktionsbestrebungen des von ihr betroffenen Organismus. Je nachdem, ob der erstere oder der letztere Faktor überwiegt, kommt es zu einem Fortschreiten

oder zu einer Rückbildung der Anaemie. Es ist selten, daß die Krankheitsschädlichkeit andauernd mit einer dem Organismus unüberwindlichen Stärke wirksam ist; dann kommen trotz bestehender kompensatorischer Reaktion die in einem Zuge progressiv verlaufenden Fälle zustande. Am häufigsten ist es so, daß die Wirkungstärke der krankmachenden Schädlichkeit wechselt und daß bald sie, bald der gegen sie ankämpfende Blutbildungsapparat im wogenden Kampfe die Oberhand gewinnt; dann kommt es zu wechselnden Nachschüben und Besserungen. Mitunter halten beide Komponenten des Kampfes einander durch lange Zeit annähernd das Gleichgewicht, der Kampf zieht sich unentschieden fort; dann entstehen durch lange Zeit anscheinend stationäre Krankheitsbilder. Mitunter ist aber die Wirkung der Schädlichkeit eine sehr ungleichmäßige. Sie nimmt einen Anlauf, welchem der Organismus standhält, dann erlahmt ihre Kraft gänzlich oder sie ist wenigstens sehr gering. Unter diesen Verhältnissen herrscht dann durch lange Zeit der sich verteidigende Organismus derart, daß anscheinend ein normaler Zustand besteht, welcher aber wohl nur scheinbar ist, bedingt durch Überkompensation bei sehr geringer Einwirkung der haemolysierenden Schädlichkeit. Daß solche Dinge vorkommen, ja geradezu die natürliche Reaktion unter diesen Verhältnissen darstellen, ist ja experimentell erwiesen worden. Schließlich aber schwillt die Krankheitsschädlichkeit wieder zu überwältigender Stärke an, es folgt eine manchmal rapide Verschlimmerung, welche wieder von einer scheinbaren Heilung gefolgt werden kann, wie sonst von einer mehr oder minder weitgehenden Besserung. Schließlich aber erlahmt in allen Fällen, soferne es nicht gelingt, die komplexe Schädlichkeit durch endgültige Beseitigung eines ihrer Teilfaktoren dauernd unwirksam zu machen, die Widerstandskraft des Organismus und der Kampf wird zu seinen Ungunsten entschieden; denn die Krankheitsschädlichkeit zerstört nicht nur kreisendes Blut in abnormer Menge, sondern sie beeinträchtigt durch ihre spezifische erythrozytenschädigende Wirkungsweise auch die im Markgewebe proliferierenden Erythroblasten, und die vom Organismus getroffenen Schutzmaßregeln, welche durch Vergrößerung der proliferierenden Zellen und Steigerung der Resistenz der Erythrozyten gegenüber osmotischen und haemolysierenden Einflüssen gekenn-

zeichnet sind, reichen für die Dauer nicht aus zu einem endgültigen Siege.

Durch diese Auseinandersetzungen ist zugleich mit dem Verlaufe auch die im allgemeinen bis auf die verhältnismäßig seltenen Fälle mit bekanntem und dauernd entfernbarem ätiologischem Teilfaktor als durchaus ungünstig in Bezug auf den endlichen Ausgang hinzustellende Prognose der Krankheit ausreichend gekennzeichnet.

*

III. Klinische u. haematologische Hauptcharaktere der einzelnen Verlaufsphasen.

Und nun möchte ich Ihnen in ein paar prägnanten Sätzen die klinischen und haematologischen Hauptcharaktere der einzelnen Krankheitsphasen vor Augen führen, um sie Ihnen dann an einzelnen Beispielen noch zu erläutern.

1) Frühe u. überhaupt leichte Stadien.

Frühe Krankheitstadien und überhaupt verhältnismäßig leichte Krankheitszustände sind klinisch meistenteils und vorwiegend durch Allgemeinerscheinungen gekennzeichnet: Leichte Ermüdbarkeit und Kurzatmigkeit bei größeren körperlichen Leistungen, Herzklopfen und etwas Schwindel und Kopfschmerz dabei, Versagen der Beine sowie Appetitlosigkeit sind die Hauptbeschwerden der Kranken, mitunter auch, wenn die Nahrungsaufnahme wesentlich herabgemindert ist, sichtliche Abmagerung. Dabei ist eine verschieden deutliche, aber nicht hochgradige Blässe mit dem eigenartigen fahl-stroh- bis wachsgelben Kolorit der Gesichtshaut und der Skleren nachweisbar, meist besteht ein leichtes akzidentelles systolisches Herzgeräusch und mitunter eine geringe Dämpfungsverbreiterung nach rechts; die Leber ist kaum, die Milz aber zumeist in geringem Grade vergrößert, eben tastbar. Stärkere Magenbeschwerden sind selten, höchstens erweist sich der Magen als launisch und überempfindlich; doch besteht bei chemischer Untersuchung zumeist schon jetzt ein Salzsäuredefizit oder die Salzsäure fehlt überhaupt, während die motorische Tätigkeit des Magens normal ist. Nicht selten findet sich eine rezidivierende Schmerzhaftigkeit der Zunge an der Spitze und an den Rändern, durch eine Papillitis oder kleine Bläschenbildungen bedingt. Mitunter finden sich einzelne kleine Aphthen in der Mundschleimhaut, während stärkere Stomatitis fehlt. Meist ist Obstipation, seltener und stets nur vorübergehend sind Durchfälle vorhanden; wenn letztere bestehen, so finden sich regelmäßig auffällig zahlreiche Muskelfaser-

reste im Stuhle, während Stärke und Fett gut ausgenützt werden. Im Harn zumeist geringe Mengen von Urobilinogen. — Der untere Teil des Brustbeines ist gewöhnlich etwas druckempfindlich, die übrigen Knochen nicht. Temperatur normal oder noch öfter (wenigstens anfänglich) in den Nachmittagstunden subfebril.

Im Blute finden wir in solchen Fällen 2—2½ bis selbst 3 Millionen Erythrozyten, 45—60—70 % Haemoglobin; Färbeindex fast immer deutlich über 1.0, selten aber über 1¼. Leukozyten in normaler Zahl oder wenig vermindert, die relativen Verhältnisse der einzelnen Leukozytenarten zumeist nur wenig zu Ungunsten der Neutrophilen verschoben oder ganz normal, Eosinophile und Mastzellen sowie große Einkernige nicht wesentlich verändert. Myelozyten und überhaupt pathologische Leukozytenarten fehlen gewöhnlich, ebenso sind Erythroblasten entweder sehr spärlich oder sie fehlen überhaupt. Wenn welche vorhanden sind, so sind es entweder z. T. vergrößerte Normoblastentypen oder auch typische Megaloblasten. Polychromasie und basophile Granulierung kommen zumeist in geringer Reichlichkeit vor. Die Makrozyten sind regelmäßig die herrschende Zellform, doch ist die Vergrößerung im allgemeinen mäßig, nur wenige Exemplare fallen durch ihre besondere Größe auf; ihre Form ist rund oder ovoid, nur selten birnenartig. Immer finden sich auch Mikropoikilozyten, die aber unter der Masse der großen Zellen förmlich verschwinden, so daß das Blut, zumal alle großen Formen auch haemoglobinreich sind, bei flüchtiger Besichtigung fast den Eindruck eines normalen Blutes macht. Die Blutplättchen sind spärlich, zum mindesten nicht vermehrt. — Eine aufmerksame und genaue Blutuntersuchung läßt auch in diesen Fällen die Diagnose fast ausnahmslos sofort sicherstellen.

2) Weitgehende Remissionen.

Geht ein derartig leichter Zustand noch in eine Remission über, so kann die Erythrozytenzahl rasch bis beinahe oder ganz zur Norm ansteigen, gewöhnlich hält das Haemoglobin annähernd, aber nicht ganz gleichen Schritt mit ihr, so daß der Färbeindex schließlich nur 1.0 oder doch kaum mehr merklich höher ist. Die Leukozytenzahl kann dann auch völlig oder selbst hochnormal werden und die Granulozyten können wenigstens zeitweilig deutlich

überwiegen. — Dabei schwinden alle subjektiven Beschwerden, die Kranken halten sich für vollkommen genesen, insbesondere der Appetit ist meist ein glänzender. Die Temperatur ist völlig normal. Trotzdem ist, wenigstens soweit ich selbst Gelegenheit hatte, das zu sehen, das Blut morphologisch auch in solchen Fällen nicht absolut normal. Gerade in einem gewissen Mißverhältnis zu den normalen Zahlen finden sich noch immer merkliche und geradezu auffällige Größen- und Formunterschiede, wenn auch nur an relativ sehr wenigen Zellen. — Jetzt wird es allerdings wohl nur bei sehr genauer Kenntnis der Krankheitsgeschichte möglich sein, diese Veränderungen als einer Perniziosa zugehörig zu erkennen oder wenigstens zu vermuten.

3) Vollentwickeltes Krankheitsbild.

Das vollentwickelte Krankheitsbild habe ich schon oben zur Grundlage der ganzen Schilderung gemacht, ich führe also hier wirklich nur Schlagworte an. Schwerer Allgemeinzustand, hochgradige Blässe mit fahlstroh- oder wachsgelbem Kolorit und gedunsenem Aussehen. Unregelmäßige Temperatursteigerungen, die namentlich bei Mangel der Bettruhe oft über 38° emporreichen, und zwar ohne jede nachweisbare Komplikation. Noch höhere brüske Temperatursteigerungen auf 39—40° und darüber nur bei ganz akuten, stürmischen Nachschüben, bei welchen sich dann auch stärkere Benommenheit des Sensoriums, schwere Apathie und Somnolenz oder Delirien und selbst maniakalische Aufregungszustände einzustellen pflegen; außerdem Lufthunger und sehr häufig unstillbares Erbrechen und Durchfälle. Solche Beschwerden kommen übrigens bei schwerem Zustande in kurzdauernden Perioden öfters vor. Ohrensausen, Kopfschmerz, Schwindel namentlich bei Bewegung. Manchmal Seh- und Hörstörungen, erstere zumeist als Folgen von Netzhautblutungen. Tachykardie, Erweiterung des Herzens nach beiden Seiten, lautes systolisches Herzgeräusch, manchmal auch anaemischer Galopprhythmus. Brustbein zumeist in der unteren Hälfte des Körpers deutlich druckschmerzhaft, die übrigen Knochen kaum oder nur geringfügig. Leber deutlich, aber nicht stark geschwellt, Milz desgleichen. Im Harne regelmäßig reichlich Urobilinogen, meist vermehrtes Indikan, auch Eiweißspuren. Eintretende Menstruation pflegt das Krankheitsbild zu erschweren. Häufig geringe Ödeme der Unterschenkel.

Das ebenfalls bereits eingehend geschilderte Blutbild pflegt sich wie folgt zu gestalten: Erythrozytenzahl um 1 Million schwankend; nach oben etwa bis 1½, nach unten bis zu ½ Million, selten tiefer, außer in terminalen Stadien, während welcher allerdings die Erythrozytenzahl auf unglaublich niedrige Werte sinken kann. Die früher als extrem angesehene Zahl von 143.000 (Quincke) ist, wenn ich mich recht erinnere, in den letzten Jahren noch etwas unterboten worden. Ich selbst habe allerdings keinen niedrigeren Wert als 375.000 Erythrozyten gesehen. Haemoglobingehalt regelmäßig höher, als es der Erythrozytenzahl entsprechen würde, der Färbeindex also über 1.0, meist zwischen 1.0 und 1.5, selten zwischen 1.5 und 2.0: beinahe nie unter 1.0, und dann nur geringfügig und nur bei Vorhandensein einer auffällig großen Menge von Mikropoikilozyten, wenn diese durchwegs als Einheiten mitgezählt wurden. — Leukozytenzahl regelmäßig herabgesetzt, zumeist auf 2000 bis 4000, in extremen Fällen auch bis auf 1500. Die Leukopenie ist stets bedingt durch Abnahme der Neutrophilen, die morphologisch selbst verändert sind: Meistenteils sind sie vergrößert, mit vielfach zerkerbtem Kerne, es finden sich aber regelmäßig auch Myelozyten und Metamyelozyten in einem Prozentwerte von 1—5. Die Lymphozyten sind relativ vermehrt, absolut entweder normal oder etwas vermindert, morphologisch unverändert. Eosinophile, Mastzellen, große Einkernige ohne regelmäßige Besonderheiten, Plasmazellen spärlich, mitunter einzelne ungranulierte lymphoide Zellen, offenkundig Myeloblasten. — Blutplättchen fast immer vermindert.

Der morphologische Erythrozytenbefund ist gekennzeichnet durch die im Mittel erhöhte Haemoglobinfärbung der Erythrozyten und durch eine überwiegende Zahl von Makrozyten, unter denen sich oftmals in beträchtlicher Zahl wahre Riesen finden, neben welchen aber unvermittelt und als in die Augen springendes Gegenstück verschieden zahlreiche und wenigstens zum Teile blaß färbbare Mikropoikilozyten stehen. Die Poikilozytose der großen Zellformen ist relativ gering, sie beschränkt sich auf ovoide, elliptische oder birnförmige Gestalten, jene der kleinen Zellen ist hochgradig und liefert auch die bizarrsten Formen. Polychromasie und basophile Granulierung sind stets

vorhanden, besonders reichlich bei lebhafter Regeneration, z. B. nach einem vorübergegangenen Nachschube. Dann finden sich auch reichlicher als sonst Erythroblasten, und zwar am seltensten kleine Normoblasten, gewöhnlich aber vergrößerte Normoblasten und extreme Megaloblasten mit blassen, feinstrukturierten Kernen, sowie endlich vermittelnde Typen. Dann finden sich auch reichliche Kernzerfallsfiguren, Kernbröckel, Cabotsche Ringe und ungefärbte Kernmembranreste in jugendlich-polychromatischen Erythrozyten, sowie unter den Leukozyten besonders zahlreiche Myelozyten und wohl auch Myeloblasten vor.

Gewöhnlich steht die Erythroblastenzahl nur zwischen 50 und 200 im mm³; unter den eben angegebenen Verhältnissen aber kann sie auch über 1000, ja bis 10.000 betragen (Blutkrise). Ähnlich hohe Werte und noch größere Polymorphie findet sich bei Eintritt schwerer infektiöser Komplikationen (z. B. Pneumonie) gleichzeitig mit schwerer Granulozytenatypie. — Die Blutplättchen sind unter all diesen Verhältnissen, höchstens stürmische Nachschübe manchmal ausgenommen, vermindert.

Das Blutbild als ganzes ist bei schwerem Zustande durch die eigenartige Erythrozytenmorphologie charakterisiert und ermöglicht jederzeit förmlich auf den ersten Blick mit einer geradezu unfehlbaren Sicherheit die Stellung der Diagnose. Maßgebend ist für diese niemals irgend ein Einzelbefund, sondern stets nur das Gesamtbild, welches sich, um es nochmals zu sagen, kennzeichnet: 1. durch auffälligen, übernormalen Haemoglobinreichtum der großen Überzahl aller Zellen bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Minderheit auch von haemoglobinarmen Elementen (Mikropoikilozyten); 2. durch ausgesprochene und überwiegende Megalozytose bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Minderzahl von Mikrozyten; 3. durch ausgesprochene, manchmal extreme Poikilozytose aller, besonders der kleinen Formen; 4. durch wechselnde Reichlichkeit von stark jugendlich-polychromatischen und basophil granulierten Erythrozyten und endlich 5. durch Anwesenheit von vergrößerten Normoblastentypen und eigenartigen, oft extremen Megaloblasten in verschiedener Zahl.

a) Chronisch-stationärer schwerer Zustand

Das vollentwickelte Krankheitsbild kann manchmal durch recht lange Zeit annähernd stationär bleiben, indem

Blutzerstörung und kompensatorische Blutneubildung einander mit geringen Ausschlägen ungefähr die Wage halten. Dann sind die Kranken zwar ausgesprochen und ziemlich schwer krank, sie können sich aber unter günstigen Verhältnissen größtenteils außer Bett und selbst im Freien aufhalten. Sie sind ausgesprochen blaß und wachsgelb, mitunter leicht gedunsen, bekommen bei jeder nennenswerten Bewegung und Körpertätigkeit Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Ohrenhämmern, und die Knie versagen ihnen. Das Herz ist erweitert, zeigt laute Geräusche, die Unterschenkel sind ödematös, das Brustbein ist schmerzhaft. Temperatur unregelmäßig subfebril. Magen- und Darmerscheinungen äußerst wechselnd. — In diesen Fällen schwankt die Erythrozytenzahl zumeist zwischen 1 bis 1½ bis höchstens 2 Millionen, der Haemoglobingehalt entspricht annähernd der Erythrozytenzahl, der Färbeindex ist also kaum oder nur sehr wenig erhöht, weil gerade diese Fälle, wenigstens während solcher Perioden sich durch eine ganz besonders große Zahl von blassen Mikropoikilozyten auszeichnen, welche unvermittelt neben den extremsten haemoglobinsatten Makrozyten stehen; es herrschen überhaupt die Extreme, die Poikilozytose ist maximal; Polychromasie, basophile Granulierung und Erythroblasten in wechselnder Menge. Das Erythrozytenbild ist also ganz außerordentlich charakteristisch, trotz des rechnungsmäßig meist nicht besonders hohen Färbeindex. Leukozyten und Plättchen verhalten sich so wie sonst beim schweren Krankheitsbilde.

b) Entwicklung einer Remission aus schwerem Krankheitsbilde heraus.

Entsteht aus vollentwickelter Krankheit heraus eine Remission, so kann sich das klinische und haematologische Bild wie durch ein Wunder unvermittelt, scheinbar ohne jeden Grund und manchmal geradezu stürmisch ändern. Die früher apathischen Kranken werden Tag für Tag lebendiger, sie fangen an zu essen, dann haben sie Verlangen nach Speisen, dann einen wahren Heißhunger, der fast keine Grenzen kennt. Dabei blühen sie auf, haben guten Humor, fangen an sich zu bewegen, die Wangen röten sich und bald sind die Kranken nicht mehr im Bette zu halten, da auch alle anderen Krankheitserscheinungen in rapidem Schwinden begriffen sind. Die Besserung des Blutbildes kann stürmisch sein, morphologisch häufig gekennzeichnet durch die eben erwähnte Polymorphie der jugend-

lichen, unreifen Elemente, besonders durch die Häufigkeit der Erythroblasten und ihrer Umwandlungsformen; manchmal auch durch eine myeloide Leukozytose. Dabei steigt die Erythrozytenzahl oft rasend in die Höhe, selbst um eine Million in der Woche, oder doch um 100.000 pro die. — Lange geht das allerdings doch gewöhnlich nicht so fort. Es kommt ein Stillstand und dann ein bescheideneres Ansteigen ohne die stürmischen Ausschwemmungserscheinungen unreifer Elemente. Die Besserung kann dann entweder bis gegen die Norm zu fortschreiten, wie schon oben geschildert, oder sie bleibt wohl noch öfter so etwa in der Mitte stecken. Dann kommt wieder eine stationärer Zustand, der neuerlich mehr oder minder unvermittelt einem Rückfall zu weichen pflegt.

c) Remissionen mit Erniedrigung des Färbeindex.

Bei weitgehender und rascher Erythrozytenvermehrung kommt dann auch manchmal eine Senkung des Färbeindex bis etwas unter das normale Mittel vor, jetzt aber nicht bedingt durch extreme Mikrozytose, sondern durch eine wirkliche relative, wenn auch nur geringfügige Haemoglobinarmut der neugebildeten Zellen. In deutlich merklichen Graden ist das nur sehr selten zu sehen — ich habe es ein einziges Mal zu beobachten vermocht. Ich erinnere mich noch lebhaft an diese Szene, obwohl sie volle 10 Jahre hinter uns liegt. Eines schönen Tages brachte mir Hofrat Neusser eine Anzahl gefärbter Blutpräparate ins Laboratorium und forderte mich auf, ihm zu sagen, was ich von dem Falle denke. Ich sah sie rasch an und sagte, das sei eine mäßige Chloranaemie mit auffällig zahlreichen Lymphozyten. Neusser strich sich behaglich schmunzelnd den Schnurrbart und sagte schließlich: «Das ist das Blut von jener Dame aus Budapest, bei welcher Sie selbst als erster die Diagnose perniziöse Anaemie gestellt haben.» Ich war natürlich sehr betreten, konnte aber nicht umhin, trotz des jetzt etwas fremdartig aussehenden Bildes meine ursprünglich gestellte Diagnose aufrecht zu erhalten. Auch das erstemal hatte ich meine Diagnose, ohne die Kranke selbst zu kennen, aus einem allerdings genau untersuchten Trockenpräparate gestellt, das mir Neusser noch ungefärbt überbrachte, mit der Frage, ich möchte ihm sagen was das sei, er sei sich klinisch nicht klar geworden. Damals hatte das Blut ein nicht hochgradig entwickeltes, aber

völlig sicheres Perniziosabild geboten. Zu der Dame war in der Zwischenzeit auch ein Berliner Haematologe als Konsiliarius gerufen worden, hatte meine und Neussers Diagnose angezweifelt und im Gegensatze zu uns eine günstige Prognose gestellt. Aber wir behielten eben recht; die Kranke bekam schwere Rückfälle und starb, wie mir Neusser später berichtete, an einer wieder typisch gewordenen, unbezweifelbaren perniziösen Anaemie.

d) Terminale Markerschöpfung.

Haben Krankheitsnoxe und Organismus lange genug mit meist wechselndem Erfolge um den Sieg gekämpft, so erlahmt schließlich doch die Widerstandskraft des Markgewebes und es tritt seine Erschöpfung immer mehr zu Tage. Erythrozyten und Haemoglobingehalt nehmen rascher, oder auch langsam aber stetig ab, die Regenerationserscheinungen treten immer mehr in den Hintergrund, das Erythrozytenbild wird ein mehr gleichmäßiges, minder charakteristisches, der Färbeindex wird annähernd normal, die Leukopenie ist hochgradig entwickelt, ohne daß aber eine Lymphozytose zu bestehen braucht — und so kommt schließlich unter zunehmender Apathie und Herzschwäche der erlösende Tod.

*

IV. Verlaufsbeispiele aus eigener Beobachtung.

Und nun sollen noch ein paar konkrete Besipiele Ihnen die angeführten Verlaufsmöglichkeiten lebendig vor Augen führen.

Ein sicheres Beispiel eines subchronisch, ohne Remission trotz vorhandener Markreaktion progressiv und in einem Zuge tödlich endigenden Verlaufes kann ich Ihnen aus eigener Erfahrung nicht geben, aber ein Beispiel eines wenigstens scheinbar derartig gestalteten Verlaufes. Ich halte es nämlich für äußerst schwierig, eine solche Verlaufsart überhaupt sicherzustellen, da es sehr wohl möglich ist, daß die scheinbar vollständige Krankheit in Wirklichkeit nur die Endphase der Erkrankung darstellt, während die früheren Stadien wegen ihrer Leichtigkeit und wegen der vielleicht anders gedeuteten uncharakteristischen Erscheinungen des wohlkompensierten Stadiums entweder nicht weiter beachtet und bei der Aufnahme der Vorgeschichte übersehen oder als belanglose, nicht zum Bilde gehörige Symptome mißachtet worden sind. Eben dafür gibt uns der folgende Fall ein charakteristisches Beispiel.

Ferdinand L., ein 30 jähriger Bauzeichner, gelangte am 28. X. 1901 zur Aufnahme auf die Klinik Neusser und gab folgende Vorgeschichte seiner Krankheit an. Familiengeschichte ohne Belang, keine Belastung, der Vater an Leberschrumpfung gestorben. Patient hatte als Kind Keuchhusten, im 19. Lebensjahre einen schweren Gelenkrheumatismus von viermonatlicher Dauer mit Befallensein geradezu aller Gelenke. Seither war er wieder völlig gesund bis 1893, er soll aber immer eine etwas blasse Gesichtsfarbe gehabt haben. 1893 verdarb er sich in Prag durch das Essen einer Wurst den Magen, bekam Erbrechen und hatte lange Zeit darnach schon beim bloßen Ansehen einer Wurst Brechreiz. Seit dieser Zeit ist sein Magen überhaupt sehr empfindlich und wurde, da Patient seines Berufes wegen gezwungen war, in verschiedenen Gasthäusern zu essen, sehr oft verdorben. Es kam dann immer vorübergehend zu Appetitlosigkeit, aber fast nie zu Erbrechen. So ging das mit steten Abwechslungen bis Mai oder Juni 1901. Damals bemerkte der Patient zum ersten Male ein auffälliges Blaßwerden seines Gesichtes, er wurde immer schwächer, so daß er nach einem weiteren Monate seinen Beruf aufgeben und sich zu Bette legen mußte, denn er bekam zu der wieder bestehenden Appetitlosigkeit noch häufig Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Sausen im Kopfe; auch wurde das Gehör und sein Gedächtnis schwächer. Erbrochen hat er höchst selten, im Erbrochenen und im Stuhle wurde nie Blut bemerkt; Diarrhöe war nie vorhanden, in den letzten Wochen im Gegenteile Verstopfung. Kein Potus, keine Lues.

Wenn Sie die Anamnese bis hieher verfolgen, werden Sie wahrscheinlich zu der Meinung kommen, daß die eigentliche Krankheit im Mai oder Juni 1901 begonnen habe. Daß dem aber mit größter Wahrscheinlichkeit nicht so ist, ersehen Sie aus folgenden nachträglichen Angaben: Während annähernd der ganzen Zeit, in welcher die obenerwähnte Empfindlichkeit des Magens bestand, hat es zwischen den Perioden von Appetitlosigkeit wieder Perioden gegeben, in denen sich der Kranke eines ganz besonders guten Appetits erfreute. Es war ein echter Heißhunger; es hat ihm alles geschmeckt und er hat sich immer während der kurzen Zeit dieser meist nur etwa 2 Wochen dauernden Perioden körperlich beinahe vollkommen erholt. Er mußte nur immer sehr vorsichtig sein, da er sich sehr leicht wieder den Magen verdarb. Zum letzten Male bestand eine solche Periode im abgelaufenen Frühjahre (1901). Ferner gibt Pat. an, daß er seit langer Zeit auf der Zunge zeitweilig Bläschen bekommt, durch welche Zunge und Zahnfleisch so empfindlich werden, daß ihm das Essen, und besonders das Essen von harten und warmen Speisen schmerzhaft wird. Die Zungenaffektion dauert gewöhnlich etwa 3 Wochen, heilt dann von selbst, um aber nach kürzester Zeit wieder aufzutreten.

Diese ergänzenden Angaben machen es, wenn Sie sich meine früheren Mitteilungen über die Symptomatologie der Perniziosa in Erinnerung zurückrufen, in hohem Grade wahrscheinlich, daß die Erkrankung in sehr milder Form mit wechselnden Verschlimmerungen leichten Grades und dazwischen liegenden Perioden der Besserung schon jahrelang bestand, ehe dem Patienten seine Blässe als krankhaft auffiel und ehe er andersartige Erscheinungen, welche jetzt das klinische Bild der Perniziosa darstellen, bekam. Der Patient kam einfach erst in der ca. ½ Jahr dauernden Endphase seiner bis dahin sehr mild verlaufenen Krankheit zu dem Bewußtsein, an etwas anderem als

einem empfindlichen Magen zu leiden, und eine minder sorgfältige Aufnahme der Krankheitsgeschichte hätte leicht die gleiche ärztliche Beurteilung herbeiführen können.

Befund und Verlauf (Auszug): Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann von schlaffer Muskulatur und mäßigem Fettpolster. Temperatur während der ganzen Beobachtung bis höchstens 37.8° emporsteigend; Puls um 100 schwankend. Fahlgelbliche Blässe des Gesichtes, livide Lippen, gedunsene Augenlider; sonst keine Ödeme. Sensorium frei. An der Zungenspitze einzelne kleine Bläschen mit leichter Rötung der Umgebung, sonst nur Blässe der Mund- und Rachenschleimhaut. Keine Drüsenschwellungen. In den Halsvenen Nonnensausen. Geringe basale Pleuradämpfung; in den Lungen nichts Wesentliches. Herz nach beiden Seiten um gut 1 Querfinger erweitert; systolisches Geräusch namentlich an der Spitze, sehr weicher, aber hüpfender Puls. Bauch kaum aufgetrieben; Leber rechts 1½ Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, etwas derber und druckempfindlich. Milzpol gerade tastbar. In der Magengegend Plätschern, sonst nichts Krankhaftes im Abdomen. Brustbein etwas druckempfindlich, die übrigen Knochen nicht. Im Harn reichlich Urobilinogen, Indikanspuren; kein Eiweiß, kein Zucker. Im Stuhl gar nichts Abnormes. Im Erbrochenen keine Salzsäure. Im Augenhintergrund beiderseits Netzhautblutungen. Chronischer beiderseitiger Mittelohrkatarrh.

Blutbefund vom 31. X. 1901:

R. = 635.000, Hb. (Fl.) = 12 % (?) FJ. = 1.0 (?), W = 2440 darunter 22.64 % Ly. — Ziemlich zahlreiche Myelo- und Metamyelozyten, sonst die Neutrophilen zumeist groß, mit sehr zahlreichen Kernabschnitten. Eosinophile reichlich. Die Erythrozyten zeigen stark herabgesetzte Rollenbildung, Blutplättchen und Fibrin sind spärlich. Die meisten Erythrozyten sind geringgradig vergrößert, dabei zumeist ovoid gestaltet, auch extreme Makro- und Mikropoikilozyten finden sich, aber in mäßiger Zahl. Deutliche aber nicht sehr häufige Polychromasie. Erythroblasten, überwiegend Megaloblasten, etwa 40—50 im mm^3.

Am 5. XI. stürzt der Pat. beim Versuche auf den Leibstuhl zu gehen zusammen und zeigt darnach große Unruhe mit Angstgefühlen. Am nächsten Morgen ist er apathisch und läßt eine geringe, aber deutliche motorische Schwäche der rechten Ober- und Unterextremität, nicht aber des rechten Facialis erkennen. Er ist in den letzten Tagen hauptsächlich auf der linken Seite gelegen. In den nächsten Tagen zunehmende Somnolenz, starke Herzerweiterung, Leberstauung, Ödeme der unteren Extremitäten. Exitus am 9. XI. nachts.

II. Blutbefund vom 6. XI.:

R. = 407.000, Hb. = $\frac{27}{3}$ = 9 %, FJ. = 1.18; W. = 2100, darunter: Ly. = 31.05 % und ca. 1 % Myel.; nur etwa 10 Erbl. (Mgbl.) im mm^3.

III. 9. XI. früh:

R. = 375.000, Hb. (Fl.) = $\frac{30}{4}$ = 7.5 %, FJ. = 1.0; W. = 3800, darunter Ly. = 14.75 %, Myel. = 1.41 %; Erbl. (Nbl. und Mgbl.) ca. 40—50 im mm^3.

Die morphologischen Befunde sind im wesentlichen unverändert geblieben, nur ist bei der letzten Untersuchung die Zunahme der Neutrophilen auffällig; sie zeigen dabei aber keinerlei Veränderungen der Kernbeschaffenheit gegenüber früher.

Obduktionsbefund: Hochgradige allgemeine Anaemie, geringes Hautödem, geringer Hydrops Pleurae et Pericardii. Beiderseitiges Lungenödem, Ödem im Aditus ad laryngem und geringes Ödem des tiefen Halsbindegewebes. Atrophie der Magenschleimhaut. Dilatation der beiden Herzventrikel mit geringer Hypertrophie und geringer fettiger Degeneration des Myokards. Rotes Knochenmark (Femur), starke Pigmentierung der Leber. Im Hirn und den Meningen nur Ödem, keine Blutungen oder Erweichungsherde.

Die mikroskopische Untersuchung der Ausstriche vom Femurmark ergibt ein auffälliges Zurücktreten der Erythrozyten und Erythroblasten, welch' letztere zum Teile vergrößerte Normoblasten, zum Teile typische blaßkernige Megaloblasten sind, gegenüber den leukozytären Elementen. Unter diesen dürften die ungranulierten lymphoiden Zellformen in geringem Grade überwiegen und es finden sich neben großen Formen, die vielfach Andeutung von Granulationsbildung erkennen lassen, namentlich zahlreiche kleine, durchaus lymphozytenähnliche Formen. Unter den Granulozyten finden sich neben zahlreichen Neutrophilen auch viele eosinophile Myelozyten.

Dieser Fall zeigt Ihnen vor allem die Endphase einer Perniziosa, die ohne Komplikationen durch sich selbst zum Tode führt. Noch bis zum letzten Tage ist die Knochenmarkreaktion nicht erlahmt, obwohl der histologische Befund in diesem Falle schon ein Überwiegen der leukozytären Elemente und unter diesen auch der Myeloblasten ergibt. Dagegen halte ich den Fall nicht für eine nur etwa ½ Jahr dauernde und ohne Remission tödlich endigende Erkrankung, sondern ich nehme ein jahrelanges, uncharakteristisches und nur zu leichtgradigen Störungen führendes Anfangstadium an, welchem sich dann die scheinbar allein wohlcharakterisierte Erkrankung als erste und nicht mehr ausgleichbare schwere Verschlimmerung und Endphase anschließt.

Ein prächtiges Bild von dem wechselvollen Verlaufe der gewöhnlichen Typen unseres Krankheitsbildes wird Ihnen der nun zu skizzierende Fall vorführen.

Adele M. wurde als 30 jähriges Mädchen am 14. XI. 1900 zum ersten Male auf die Klinik Neusser aufgenommen und stand dann teils als Spitalspatientin, teils als Ambulante in unserer Beobachtung bis zu ihrem am 13. VIII. 1905 erfolgten Tode. Krankheitsdauer nicht genau bestimmbar, mindestens aber 5¼ Jahre, möglicherweise auch selbst doppelt so lang.

Die Anamnese ergibt: Mutter an Uteruskarzinom gestorben, Vater gesund; 7 Geschwister, davon 5 gesund, eine Schwester blutarm, die andere basedowkrank (ebenfalls an der Klinik in Behandlung gestanden, gebessert). Kinderkrankheiten: Diphtherie, Keuchhusten, Varicellen, oder eine Variolois; Näheres nicht bekannt. Im Alter von 24 Jahren bekam Patientin, die in einem Mehlgeschäfte tätig und viel dem Mehlstaub ausgesetzt war,

angeblich einen Lungenspitzenkatarrh: Husten mit Auswurf, ohne Blutbeimengung, Mattigkeit, abends gelegentliches Frösteln, nachts Schweißneigung; dabei Druckgefühl auf der Brust, substernal, das sich bei äußerem Drucke steigerte; zeitweilig Heiserkeit. Dagegen guter Appetit, hie und da kurzdauernde Durchfälle. Keine Kopfschmerzen, kein Ohrensausen, kein Herzklopfen, keine Kurzatmigkeit. Der Zustand dauerte wechselnd ca. 1 Jahr lang, dann war der „Lungenkatarrh" verschwunden, dagegen soll sich ein „chronischer Darmkatarrh" entwickelt haben, indem sich auch weiterhin angeblich nach geringfügigen Erkältungen Durchfälle einstellten, jährlich etwa 3—4 mal, von 4—8 tägiger Dauer. Mitunter gingen auch nervöse Erregungen voraus, oder die Durchfälle schlossen sich an die Menstruation an. Die Stühle waren dabei schleimig und bräunlich, ohne Blutbeimengung, 6—10 mal täglich, schmerzlos, ohne Tenesmus; es bestand nur Meteorismus. Auch hiebei weder Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, noch Appetitlosigkeit. Dagegen oft Heißhunger, Durstgefühl, Mattigkeit.

Die jetzt bestehende Erkrankung soll im Mai 1900 begonnen haben. Sie setzte ebenfalls mit Durchfällen der früher beschriebenen Art ein, welche sich auch seither oftmals, zumeist mit 3—4 wochigen Pausen wiederholten. Anlaß unbekannt. Doch schloß sich jetzt eine zunehmende Mattigkeit an, ferner Schwindel, Kopfschmerz und Ohrensausen beim Gehen, zunehmende Blässe mit gelblicher Hautfarbe; die Kranke mußte größtenteils zu Bette liegen. Wiederum gleichzeitig mit den Durchfällen Heißhunger und lebhafter Durst, doch traten jetzt hiebei auch krampfartige Schmerzen oberhalb des Nabels auf, die sich vor und manchmal auch nach dem Stuhlgange verstärkten. Bei Bewegungen stechende Schmerzen auf der Brust. Zeitweise leichte Knöchelödeme. — Der zunehmenden Beschwerden wegen sucht die Kranke die Klinik auf.

B e f u n d und V e r l a u f: Körper 162 cm lang, sehr grazil gebaut, Muskulatur schlaff, Panniculus mäßig. Die ersten 3 Tage Fieber bis 38.3⁰, später unregelmäßige Temperatursteigerungen in den Nachmittagstunden, zumeist unter 38.0⁰, mit zunehmender Besserung immer geringfügiger werdend, aber nie ganz verschwindend. Körpergewicht 49 ¼ kg. Leichtes Knöchelödem. Die Haut vielfach mit Sommersprossen bedeckt, ausgesprochen blaß und ebenso wie die Skleren fahlgelb. Sensorium frei. Von seiten der Hirnnerven und Sinnesorgane keine Erscheinungen. Im Augenhintergrund blasse und enge Gefäße, keine Blutungen. Die linke Tonsille ist vergrößert, zerklüftet. Inframaxillar, supraklavikular und axillar sind bis erbsengroße Lymphknötchen zu tasten; die Leistendrüsen sind bis bohnengroß. Man fühlt nur undeutliche Aortenpulsation im Jugulum. Die untere Hälfte des Brustbeinkörpers ist druckschmerzhaft. Seitens der Lungen vielleicht eine geringe Schallverkürzung im Bereiche der linken Spitze rückwärts, sonst vollkommen negativer Befund; keine weiteren Residuen einer tuberkulösen Erkrankung auffindbar. Geringfügige Herzverbreiterung nach rechts, nicht nach links. An allen Ostien, besonders an der Spitze und Pulmonalis ein weiches systolisches Geräusch. Abdomen nicht aufgetrieben; Leber nicht vergrößert, Milz gerade unter dem Rippenbogen tastbar; sonst nichts Auffälliges im Bauche. — Im Harn deutlich Urobilinogen, keine Indikanvermehrung, Albuminspuren. — Genitale anaemisch, außen nicht hypoplastisch, Uterus nicht vergrößert, das rechte Ovarium geschwellt, deszendiert, druckschmerzhaft, die linken Adnexe

nicht zu tasten. — Diarrhoische Stühle mit reichlichen Schleimflocken; ziemlich viel Leukozyten, keine Erythrozyten; Bakterienflora nicht auffällig. Keine Parasiten oder Parasiteneier.

Die Patientin erhält Arsen-Eisenpillen mit 3 mg Acid. arsenicos. pro die. Die Durchfälle reagieren anfänglich prompt auf Colombo, später auf Tannalbin, kehren aber immer wieder; dann sind 2—4 flüssige Stühle täglich. Im übrigen bessert sich das Befinden von der zweiten Woche des Spitalsaufenthaltes an zusehends. Das Körpergewicht nimmt bis Ende Dezember um $3\frac{1}{4}$ kg zu und die Kranke kann am 15. I. 1901, nach Sistieren der Durchfälle bei vollkommenem Wohlbefinden aus der Spitalspflege entlassen werden. Auf der Krankheitsgeschichte ist sie sogar — nicht von mir — als „geheilt" ausgetragen worden! — Die Blutbefunde während dieser ersten Spitalsbeobachtung sind, auszugsweise wiedergegeben, die folgenden:

15. XI. 1900 (fremde Untersuchung):

R. = 1.200.000. Hb. (Fl.) = 27 % *), FJ. = $1\frac{1}{8}$; W. = 7000.

25. XI. 1900, früh, nüchtern (eigene Untersuchung):

R. = 1.051.000. Hb. (Fl.) = $\frac{60}{2}$ = 30 %, FJ. = 1.43; W. = 9100; darunter Ly. = 44.70 %, mehrfach Myel. — Eos. und Mz. in normaler Verhältniszahl. Blutplättchen und Fibrin spärlich. Erythrozyten: Hochgradig herabgesetzte Rollenbildung; enorme Größenunterschiede, und zwar geradezu die Mehrzahl übernormal, extreme Formen aber selten, ein anderer beträchtlicher Teil erreicht kaum $^1/_4$ oder $^1/_5$ der normalen Größe. Dabei starke Poikilozytose. Sämtliche nicht verkleinerten Erythrozyten sind auffällig stark haemoglobinhaltig, nur die Mikropoikilozyten blaß. Polychromasie nicht sehr häufig, punktierte Erythrozyten nicht gesehen. Erythroblasten ziemlich zahlreich, ca. 120 im mm^3, zumeist Normoblasten mit vergrößertem, haemoglobinreichem Protoplasma, in der Minderzahl typische Megaloblasten, zum Teile von ganz enormer Größe.

29. XI. nachmittags, eigene Untersuchung:

R. = 1.577.000. Hb. = 33%. FJ. = 1.03; W. = 7300, darunter Ly. = 43%; Erbl. ca. 130 im mm^3.

2. XII. früh, eigene Untersuchung:

R. = 1.907.000. Hb. = 35%. FJ. = 0.92. W. = 6930. darunter Ly. = 34.56%; Erbl. = 100 im mm^3.

9. XII. früh, eigene Untersuchung:

R. = 1.769.000. Hb. = 43—44%. FJ. = 1.23. W. = 6550. darunter Ly. = 38.81%; Erbl. = ca. 90 im mm^3.

16. XII. früh, nüchtern, eigene Untersuchung:

R. = 2.635.000. Hb. = 48—49%. FJ. = 0.92, W. nicht gezählt.

22. XII. vormittags, eigene Untersuchung:

R. = 2.416.000. Hb. = 50%. FJ. = 1.03. W. = 9633. Erbl. = ca. 20 im mm^3.

*) Bezüglich der nach Fleischl bestimmten Haemoglobinwerte verweise ich auf das früher Gesagte: die Werte sind offenkundig zu niedrig und anscheinend auch mit verschiedenen, nicht gleich zeigenden Apparaten gewonnen (s. o.): daher auch die Schwankungen des berechneten Färbeindex, während die Trockenpräparate für die Tatsächlichkeit dieser Schwankungen keine Anhaltspunkte bieten.

30. XII. früh, nüchtern, eigene Untersuchung:
R. = 2,824.000, Hb. = 65%, FJ. = 1.15, W. = 6830, darunter Ly. = 33.68%; Erbl. = ca. 20 im mm³.

12. I. 1901, früh, nüchtern, eigene Untersuchung:
R. = 3,647.000, Hb. = 72—73%, FJ. = 1.0, W. = 6530, darunter Ly. = 38.03%; Erbl. = ca. 10 im mm³.

Während dieser Zeit hat sich auch das morphologische Blutbild gründlich geändert. Während noch am 22. XII. neben der das Bild beherrschenden überwiegenden Mehrzahl von mäßig vergrößerten, haemoglobinreichen Erythrozyten ziemlich zahlreiche Mikropoikilozyten vorhanden waren, sind diese am 12. I. 1901 nur mehr recht spärlich vertreten, überhaupt ist die Poikilozytose jetzt sehr gering; gewiß 9/10 aller Erythrozyten sind in mäßigem Grade, aber sehr deutlich vergrößert, rund oder ovoid, haemoglobinreich; unter den Leukozyten überwiegen die Neutrophilen, welche jetzt morphologisch vollkommen normal, nicht mehr vergrößert sind; Eosinophile und Mastzellen sind zahlreich; es finden sich einzelne Plasmazellen, die großen Einkernigen aber sind spärlich geblieben.

Am 15. I. 1901 begibt sich die Kranke in häusliche Pflege. Aber schon anfangs März bekommt sie eine mehrwöchentliche Attacke von Durchfällen, der Haemoglobingehalt beträgt noch über 60%. Am 9. IV. kommt sie zu ambulatorischer Untersuchung. Sie hat keinen Durchfall mehr, großen Appetit, sieht aber wieder blässer und mägerer aus. Leichte Erweiterung des Herzens, systolisches Geräusch. Milz nicht tastbar, das untere Ende des Brustbeines druckempfindlich. — Im Blute (nachmittags): R. = 3,536.000, Hb. = 55% (?), FJ. = 0.78 (?). — Bei neuerlicher Vorstellung am 28. V. 1901 berichtet Pat., daß sie ihre Beschäftigung wieder aufzunehmen versucht habe, aber sehr bald den Appetit verlor, wieder sehr schwach und blaß wurde, Schwindel und Herzklopfen bekam: Im Blute (28. V. 1901):

R. = 1,365.000, Hb. = 25—26%, FJ. = 0.95, W. = 5800, Ly. = 33.8%; Erbl. (darunter einzelne Mgbl.) = 50—60 im mm³. Dabei sind die Mikropoikilozyten wieder bedeutend zahlreicher geworden, auch die Makrozyten zeigen stärkere Größenunterschiede. Starke Poikilozytose. Mäßig häufig Polychromasie, nur selten basophile Granulierung. Die Erythroblasten zum Teile Normoblasten (zumeist vergrößert, haemoglobinreich, mit Kernfragmentierung), zum größeren Teile aber typische Megaloblasten. Vereinzelte Myelozyten.

Über unseren Rat läßt sich die Kranke dieser Verschlimmerung halber am 29. V. wieder auf die Klinik aufnehmen.

Während dieses bis zum 11. VII. 1901 dauernden Spitalsaufenthaltes hat Patientin anfänglich subfebrile Temperaturen, klagt über heftiges Herzklopfen; der erste Herzton ist gespalten, daneben systolisches Geräusch (anaemischer Galopp), das Herz ist wenig nach rechts, nicht nach links erweitert. Im Harn Urobilinogen. Keine Netzhautblutungen. Milz wie früher eben tastbar, Leber kaum vergrößert, Brustbeinkörper druckschmerzhaft. Von Anfang bis Mitte Juni bestehen wieder starke Diarrhöen, bis 12 Stühle täglich, wässerig-bräunlich, mit viel Schleim, ohne Eiter, ohne Blut; Stuhlflora überwiegend grampositiv. Mitunter sind vor und nach den Stuhlgängen krampfartige Schmerzen im Bauche vorhanden. Tannineinläufe ohne Erfolg. Sie bekommt deshalb Calomel und darauf Wismuth, wonach die Zahl der

Stühle täglich auf 1—3 sinkt. Temperaturmaximum bisher 37.8°. Die Blutbefunde während dieser Zeit sind folgende:

9. VI. 1901 (nüchtern):
R. = 1,516.000, Hb. = 29%, FJ. = 0.96; W. = 5920, darunter Ly. = 40.34%; Erbl. ca. 90 im mm³.

16. VI. 1901 (nüchtern):
R. = 1,465.000, Hb. = 25% (?), FJ. = 0.85 (?); W. = 4300, darunter Ly. = 43.41%; Erbl. = 150—160 im mm³. Morphologisch ist der Befund bis auf die zunehmende Erythroblastenzahl annähernd so wie am 28. V. 1901 — nur sind die Extreme von Makro- und Mikrozyten noch reichlicher vertreten.

Am 23. VI. tritt nun eine sehr stürmische Krankheitsepisode ein. Die Temperatur steigt rapid empor und erreicht mittags 40.0°, um abends wieder auf 38.8° zurückzugehen und nächsten Tages neuerdings rasch über 39° und abends bis 40.2° zu steigen. Gleichzeitig entwickelt sich ein sehr schwerer Allgemeinzustand: Die Patientin verfällt sichtlich, ist ausgesprochen strohgelblich und gedunsen, sie wird äußerst unruhig, wirft sich im Bette herum, schlägt um sich, stöhnt und schreit in Angstvorstellungen und Delirien. Sie erbricht und hat Durchfälle, die Harnmenge wird auf 200 g reduziert; der Puls steigt von früher 80—90 auf 112 empor, ist äußerst elend, am Herzen Galopp. Am 24. VI. abends meine ich, daß die Kranke die Nacht nicht mehr überleben wird; sie bekommt Champagner und Kampferinjektionen. In der Nacht darauf wird aber die Patientin etwas ruhiger, sie liegt am 25. VI. apathisch da und erscheint gegen früher vollständig verändert. Beim Aufsetzen heftiges Hämmern im Kopfe. Die Hautfarbe ist leichenfahl, das ganze Gesicht und namentlich die Augenlider gedunsen. Am Halse mächtiger positiver Venenpuls, nur mäßiges Nonnensausen. In den Lungen sehr rauhes Atmen und basales Knistern. Herz akut dilatiert: Die Spitze in der Mitte zwischen Mamillar- und vorderer Axillarlinie, der rechte Dämpfungsrand am rechten Sternalrande, der obere im zweiten Interkostalraume. Deutlicher anaemischer Galopp über der ganzen Praekordialgegend, der zweite Aortenton leise, der zweite Pulmonalton etwas lauter. Bauch meteoristisch aufgetrieben. Leber gegenüber früher auffällig vergrößert: der untere Rand des rechten Lappens in Nabelhöhe, in der Mittellinie der untere Rand nur 3 Querfinger oberhalb des Nabels; das Organ ist etwas derber. Milz vom unteren Rande der achten Rippe bis 1 Querfinger unter den Rippenbogen reichend, tastbar. Der Brustbeinkörper druckschmerzhaft. Im Harn jetzt und die ganze nächste Woche sehr reichlich Urobilinogen, auch deutliche Spuren von Serumalbumin. Im Erbrochenen keine freie Salzsäure, kein Pepsin. Agarkulturen vom Blute der Kranken bleiben steril. Die Temperatur erreicht am 25. VI. abends noch 39.5°, trotz kleiner Chinindosen (2×0.25 g). Am nächsten Tage aber ist die Patientin wieder etwas frischer, Temperaturmaximum 38.0°, Puls 96. Und nun folgt dem schweren Kollapszustande eine staunenswert rasche Erholung.

Die Blutbefunde während dieser Zeit sind im wesentlichen die folgenden:

24. VI. (während des schwersten Allgemeinzustandes):
R. = 980.000, Hb. = $\frac{32}{2}$ = 16% (?), FJ. = 0.82 (?), W. = 5850, darunter Ly. = 26.4%; Erbl. = 60—70 im mm³. Im Trockenpräparate die Erythrozytenmorphologie eigentlich unverändert, nur recht viele sehr große Makro-

zyten, vielfach außerordentlich stark polychromatisch, zum Teile auch mit Ringkörpern. Mehrfach punktierte Erythrozyten. Unter den Erythroblasten überwiegen die Megaloblasten, zum Teile wahre Riesenexemplare. Die Eosinophilen fehlen ganz, Mastzellen sind spärlich, die Neutrophilen zumeist etwas vergrößert, mit vielen Kernabschnitten; nur wenige unreife Formen und nur ganz vereinzelte Myelozyten und Myeloblasten.

Am 26. VI.:
R. = 861.000, Hb. = 17%, FJ. = 1.0; W. = 4800, darunter Ly. = 33.02%; Erbl. = 140—150 im mm³, diesmal aber überwiegend Zellen vom Normoblastentypus, sowohl kleine als wesentlich vergrößerte. Sehr viel Polychromasie, wie bei der letzten Untersuchung. Fibrin nicht vermehrt, Plättchen eher spärlich.

28. VI. vormittags (Temperaturmaximum 37.6°, Besserung des Allgemeinzustandes):
R. = 1,024.000, Hb. = $\frac{36}{2}$ = 18%, FJ. = 0.9; W. = 2550, darunter Ly. = 52.61 %, vereinzelte Myel.; Erbl. ca. 90 im mm³. Vorwiegend vergrößerte Normoblastentypen. Polychromasie auffällig viel spärlicher als bei den letzten Untersuchungen.

Am 4. VII. 1911 (früh, nüchtern):
R. = 1,119.000, Hb. = $\frac{36}{2}$ = 18% (?), FJ. = 0.80 (?); W. = 7750, darunter Ly. = 26.0%; Erbl. ca. 230 im mm³, u. zw. die verschiedensten Typen. Wieder viel mehr und zum Teile starke Polychromasie. Mehrfach Myelozyten und Metamyelozyten.

9. VII. 1901:
R. = 1,152.000, Hb. = 18% (?), FJ. = 0.80 (?); W. = 6600, darunter Ly. = 33.0%; Erbl. ca. 210 im mm³. Morphologisch ist der Befund wie bei der letzten Untersuchung, doch sind im allgemeinen die Extreme in den Erythrozytengrößen im Laufe des letzten Monates viel stärker hervorgetreten als früher.

In der Zeit seit dem 28. VI. hat sich die Patientin, trotzdem zumeist noch Temperatursteigerungen bis 38.0° bestehen, doch soweit wieder erholt, daß sie, obwohl noch immer in elendem Zustande, befähigt ist, am 11. VII. das Spital zu verlassen und sich in häusliche Pflege zu begeben. Hier erholte sie sich unter fortdauerndem Gebrauche von Arsenpillen im Laufe der nächsten Monate so weit, daß sie herumgehen konnte, wobei allerdings noch leichte Schmerzen unter dem Brustbein auftraten und sie kurzatmig wurde und Herzklopfen bekam, namentlich wenn sie schneller oder ansteigende Wege oder Stiegen ging. Gegen Abend immer leichte Schwellungen der Unterschenkel; dagegen ist der Appetit sehr gut, geradezu übermäßig, und Diarrhöen treten jetzt zwar noch zeitweilig auf, sind aber von geringer Stärke und Dauer.

Am 4. X. 1901 stellt sich die Kranke ambulatorisch vor. Sie ist recht blaß und mager, hat gedunsene Augenlider. Das Herz ist beträchtlich erweitert, die Spitze außerhalb der Brustwarzenlinie, die Dämpfung reicht nach oben bis zur 3. Rippe, nach rechts 1 Querfinger über den rechten Brustbeinrand hinaus; überall lautes systolisches Geräusch, der zweite Ton an der Basis verdoppelt, lautes Nonnensausen. Die Milz ist einen Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, das Brustbein ist auf Druck sehr stark

schmerzhaft, die übrigen Knochen aber nicht. Im Blute (3 Uhr nachmittags): R. = 1,457.000, Hb. = 28—29%, FJ. = 1.0; W. = 7500, darunter Ly. = 34.22%; Erbl. = 140—150 im mm^3. Das Bild ist fast unverändert wie im Juli, nur finden sich noch etwas mehr Mikropoikilozyten.

Im Laufe des Oktober tritt angeblich im Anschlusse an eine Aufregung eine neuerliche Verschlimmerung ein. Große Mattigkeit; der Appetit wird geringer, beim Gehen treten stärkere Atemnot, Schmerz und Druck unter dem Brustbein, Herzklopfen, Schwindel und Ohrensausen von großer Stärke auf; es besteht dauernd ein beträchtliches Ödem der Unterschenkel. — Am 12. XI. ist folgender Befund notiert: Hochgradige fahle Blässe, starkes Ödem der unteren Extremitäten, geringe Schwellung der Augenlider. Deutliche diffuse trockene Bronchitis. Am Herzen ist Galopprhythmus schon deutlich zu tasten. Die Herzspitze steht im 5. Interkostalraume, 2 Querfinger auswärts der Brustwarzenlinie; die Dämpfung reicht bis an die dritte Rippe nach oben und bis 2 Querfinger über den rechten Sternalrand nach rechts hinüber. Die Auskultation ergibt den typischen Galopp mit deutlichem systolischem Geräusche, der zweite Pulmonalton ist etwas verstärkt; der Galopprhythmus ist auch an der Trikuspidalis, wenn auch schwächer zu hören. Lautes Nonnensausen. Die Leber ist etwas vergrößert, die Milz wie gewöhnlich einen Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Die Drüsen sind wie immer leicht geschwellt, das Brustbein stark schmerzhaft, die übrigen Knochen aber nicht.

Blutbefund vom 13. XI. 1901 nachmittags:

R. = 1,104.000, Hb. = 19—20 %, FJ. = 0.88; W. = 4700, darunter Ly. = 38.95%, einzelne Myel. — Erbl. = ca. 210 im mm^3. Auffällig viele Mikropoikilozyten, den zumeist sehr beträchtlich vergrößerten, haemoglobinreichen Makrozyten unvermittelt gegenüberstehend.

Die Kranke wird angewiesen, sich den Winter über im Bette zu halten, Arsenpillen wie bisher und Strophantus zu nehmen. Sie befolgt diese Vorschriften, liegt bis März 1902 daheim in Mödling zu Bette und erholt sich einigermaßen, wenn auch nicht besonders. Die Ödeme gehen bei Ruhelage zurück und treten erst wieder beim Herumgehen in geringem Ausmaße auf, die Herzerscheinungen sind kaum geringer, der Atem ist sehr kurz, auch die Müdigkeit ist sehr lästig, der Appetit jedoch ist wieder übermäßig groß. So stellt sich die Kranke am 28. V. 1902 neuerlich vor. Die Herzgröße ist etwas geringer geworden, namentlich nach links zu ist die Erweiterung weniger ausgeprägt, aber es besteht noch tastbarer und hörbarer Galopprhythmus. Brustbein stark druckschmerzhaft. Auch der übrige Befund unverändert.

Im Blute (28. V. 1902, 5 Uhr nachmittags):

R. = 1,302.000, Hb. = 23%, FJ. = 0.89; W. = 7350, darunter Ly. = 46.26%; fast 1% Myel. und ca. 90 Erbl. im mm^3. Morphologisch treten jetzt die Extreme noch wesentlich stärker als im Herbste des Vorjahres zu Tage: Es gibt fast nur verkleinerte und vergrößerte Zellen, und diese beiden Formen halten einander annähernd die Wage. Die Mikrozyten sind gewöhnlich nicht extrem, sondern die meisten dürften etwa ½ bis $^1/_3$ der normalen Erythrozytengröße besitzen, auch sind nur die kleinsten Formen besonders haemoglobinarm; die Makrozyten sind durchwegs haemoglobinreich und zumeist ovoid gestaltet. Ziemlich viel Polychromasie.

Von jetzt an haben wir die Kranke über 2 Jahre lang nicht gesehen und nur von Zeit zu Zeit durch ihre Schwester kurzen Bericht bekommen. Bis zum Sommer 1903 ging es ihr noch erträglich, mit geringen Schwankungen etwa so wie im Frühjahr 1902, doch blieb seit dieser Zeit die Periode aus. Seit 1903 treten Magenbeschwerden hervor: Der Appetit ist zwar gut geblieben, die Kranke verträgt auch alle Speisen, z. B. Fleisch und Fett, aber nach dem Essen und häufig auch nachts tritt ein Gefühl von Völle und Schwere in der Magengegend ein mit Auftreibung und häufigem Aufstoßen von geruchlosen Gasen. Kein Sodbrennen, kein Erbrechen. Zur selben Zeit setzte Stuhlverstopfung ein, die jetzt andauert. Dabei war Patientin stets matt und schläfrig, brachte die meiste Zeit im Sitzen und Liegen zu, da sie bei Bewegung sofort Atemnot, Beklemmung und Herzklopfen sowie Ödeme der unteren Extremitäten bekam. Seit Sommer 1904 öfters rheumatoide Schmerzen in Armen und Beinen, besonders bei Nacht.

So stellt sich die Kranke am 17. XI. 1904 mit geradezu unverändertem klinischen Befunde wieder vor. Die Blutuntersuchung ergibt: R. = 1,469.000. Hb. = $\frac{46-48}{2}$ = 23—24%, FJ. = 0.80; W. = 4510, darunter Ly. = 55.42%, Gr. E. = 6.0%, Myel. = 1.7%; Erbl. = ca. 250 im mm³. Morphologisch ist das Blutbild jetzt noch mehr als im Jahre 1902 durch extreme Anisozytose gekennzeichnet; jetzt überwiegen aber die verkleinerten Zellen bereits ein wenig, wobei sie gleich beschaffen sind wie bei der letzten Untersuchung, und unter den Makrozyten finden sich viele ungewöhnlich große Exemplare. Viel Polychromasie, wenig Punktierung, reichlich gewöhnliche und namentlich vergrößerte Normoblasten und Megaloblasten. Das Bild ist also jetzt seit 2 Jahren ungefähr das eines mit geringen Schwankungen stationären Zustandes mit immer deutlicherem Hervortreten der extrem großen und kleinen Erythrozytenformen, wenn unsere Kranke hierin auch, namentlich was die bizarren Formen und die Blässe der Mikropoikilozyten betrifft, noch immer nicht an ihren schon mehrfach erwähnten männlichen Kollegen heranreicht.

Die Kranke verbleibt weiter in häuslicher Pflege. Um Weihnachten 1904 beginnt eine weitere Verschlimmerung, welche sich bis zur letzten Spitalsaufnahme am 25. VII. 1905 hinzieht. Die Erscheinungen der Blässe und Herzschwäche treten noch stärker hervor, sie magert stark ab, während sie sich bisher beständig auf einem Gewichte von rund 52 kg erhalten hatte, und leidet viel an Schlaflosigkeit. Die Verstopfung ist hartnäckig, der Bauch vielfach aufgetrieben.

Der Befund bei der letzten Aufnahme auf die Klinik ist folgender: Die Haut ist hochgradig blaß, „graugelblich". Im Gesichte, am Halse, an den Handrücken und Vorderarmen bräunliche Flecken; keine Schleimhautpigmentierung. Ödem der unteren Extremitäten, ebenso am Kreuzbein. Gesicht und Augenlider gedunsen. Keine Zyanose. Sensorium frei. Unregelmäßige Temperatursteigerungen, zumeist unter 38.0°, einzelne Anstiege bis 38.2°. Starker Haarausfall. Keine subjektiven Sehstörungen. Geringe diffuse Bronchitis. Herzspitze im 5. Interkostalraume, fast in der vorderen Achsellinie; Herzdämpfung nach oben bis zur 3. Rippe, nach rechts bis gut einen Querfinger über den rechten Sternalrand hinaus. Systolisches Herzgeräusch, lautes Nonnensausen. Pulsspannung niedrig (Tonometer nach Gärtner 75 mm Hg).

Bauch meteoristisch. Deutliches Magenplätschern. Die Milz reicht 1 Querfinger, die Leber 2 Querfinger unter den entsprechenden Rippenbogen herab. Brustbein stark schmerzhaft, die übrigen Knochen nicht; Drüsen unverändert. Im Harne Spuren von Eiweiß, relativ wenig Urobilin; Indikan und Skatoxyl stark vermehrt. — Durch Sauerstoffinhalationen und Veronaldarreichung werden die subjektiven Beschwerden der Kranken günstig beeinflußt. Vom 31. VII. bis 4. VIII. 1905 tritt wieder Durchfall auf mit schaumigen Stühlen, in denen auffällig viel Fettsäurenadeln, weniger Muskelfaserreste zu finden sind; überwiegend grampositive Darmflora. Besserung der Durchfälle auf Dowerische Pulver, aber rasch zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes: andauernde Schläfrigkeit bei Tage, Schlaflosigkeit bei Nacht. Am 10. und 11. VIII. Anfälle von heftigem Herzklopfen mit Atemnot und ödematösem Rasseln über den Lungen, dann zunehmende Unruhe, Blässe, Schwellung der Extremitäten und des Gesichtes, Somnolenz und Galopprhythmus am Herzen. Exitus am 13. VIII. 1905.

Die Blutbefunde dieser letzten Krankheitsperiode sind folgende:

25. VII. (fremde Untersuchung):

R. = 705.000, Hb. = 15%, FJ. = 1.07, W. = 5800.

28. VII. (eigene Untersuchung):

R. = 732.000, Hb. = 15%, FJ. = + 1.0; W. = 4400, darunter Ly. = 56.82%, Gr. E. = 4.0%, Pol. Neutr. + Eos. = 38.64%, mehrere Myel., einzelne Mz.; Erbl. = ca. 140—150 im mm^3. Das morphologische Bild eigentlich unverändert wie 1904, es finden sich vergrößerte Normo- und Megaloblasten, auch Polychromasie und basophile Granulierung ist nachweisbar.

8. VIII. (vormittags, nach den Durchfällen):

R. = 880.000, W. = 2970, darunter Ly. = 51.72 % = 1530 im mm^3, Gr. E. = 7.12 %, einzelne Myel. und Myelobl.; Erbl. = ca. 150 im mm^3.

11. VIII. (fremde Untersuchung):

R. = 682.000, Hb. = 10 %.

Obduktionsbefund vom 14. VIII. (Dr. Bartel): Hochgradige allgemeine Anaemie, fettige Degeneration der Organe. Knochenmark des Femur diffus rot, Magen- und Darmschleimhaut makroskopisch ohne besondere Zeichen von Atrophie. Enge des Arteriensystemes (Aorta im aufsteigenden Teile 6 cm, hinter dem Arcus 4.5, im Bauchteil 3 ¼ cm; in derselben eine leicht atheromatöse Stelle. Hypoplasie des Uterus; Ovarien groß, narbig, ödematös. Mäßiggradige Schwellung der Zungenfollikel. Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen, vorwiegend der Mesenterialdrüsen; Schwellung der Milzfollikel, massige Schwellung der Darmfollikel. Thymusreste in dem ödematösen Gewebe nicht auffindbar.

In dem von mir untersuchten Knochenmarkausstriche überwiegen die leukozytären Elemente merklich über die Erythrozyten und Erythroblasten. Unter den ersteren herrschen ganz souverän die Granulozyten, und zwar besonders die neutrophilen Myelozyten, währenddem die Myeloblasten ganz zurücktreten; von den letzteren sind hauptsächlich kleine lymphozytenartig aussehende Elemente, auch sind mehrfach typische Plasmazellen vorhanden. Eosinophile in mäßiger Zahl. Von den Erythroblasten hat die Mehrzahl den Typus vergrößerter Normoblasten, doch finden sich auch sehr zahlreiche typische Megaloblasten. Weiteres Untersuchungsmaterial (Milz, Lymphdrüsen) stand mir nicht zur Verfügung.

Meine Herren! Verzeihen Sie mir die Mitteilung dieser enorm langen Krankheitsgeschichte. Sie gibt aber wirklich ein Musterbild der wechselvollen Schicksale, welche ein an perniziöser Anaemie erkrankter Mensch durchzumachen pflegt, und kann Ihnen beinahe für alle Vorkommnisse als Beispiel dienen, eine wirkliche Blutkrise ausgenommen, die ich Ihnen gleich noch mit anderen Beispielen belegen werde. Von ganz besonderem Gewichte scheint mir die Tatsache zu sein, daß es sich um ein schon klinisch dem Status lymphaticus zuzuzählendes Individuum handelte, bei dem die Autopsie die Charaktere dieser Konstitutionsanomalie mit gleichzeitiger Enge des Arteriensystemes in voller Entwicklung zeigt — und daß t r o t z d e m die Markreaktion eine geradezu verblüffende Kraft und Ausdauer in dem mindestens fünfjährigen Kampfe erkennen läßt, wirklich bis zum letzten Atemzuge. Selbst bei der Autopsie zeigt das Femurmark noch ein Bild voller Aktivität, durchaus das Gegenteil eines Erschöpfungsbefundes. Und dieser Befund steht in vollem Einklange mit den bis in die letzten Lebenstage unverändert aufrechterhaltenen Charakteren des Blutbildes, welche eine mächtige Marktätigkeit voraussetzen. Es ist also gewiß keine ausnahmslose Kongruenz zwischen Hypoplasie des Gefäßsystems und Markminderwertigkeit vorhanden, wenn wir auch oft genug in die Lage kommen, einen solchen Befund zu erheben.

Hervorzuheben sind wohl auch die Beziehungen des Lymphatismus zur Symptomatologie unseres Falles, denn es scheint mir keinem Zweifel zu unterliegen, daß die wiederholten Durchfälle unserer Kranken mit der «massigen Schwellung der Darmfollikel» in Zusammenhang gebracht werden müssen. Eben der dadurch gegebenen Disposition wegen traten wohl in unserem Krankheitsbilde die Darmerscheinungen so frühzeitig und so hartnäckig und oft beherrschend zu Tage. Und trotzdem fand sich bei der Sektion keine makroskopisch deutliche Schleimhautatrophie. — Unmöglich ist wohl die Entscheidung, ob die schon 5 Jahre vor dem manifesten Beginn der Anaemie einsetzenden Durchfälle bereits als Symptom unserer Krankheit anzusehen sind. Wie im letztbesprochenen Falle bin ich auch hier, namentlich wegen der Kombination der Darmerscheinungen mit Heißhunger und wegen des vollkommen gleichen

Typus der Darmerscheinungen vor und nach Auftreten der Anaemie sehr geneigt, ein nicht durch ausgesprochene Anaemie charakterisiertes Anfangstadium anzunehmen; aber ich kann diese Annahme natürlich niemandem beweisen, da eben eine haematologische Untersuchung während dieser Zeit nicht erfolgte. Gewiß würde eine solche, die Richtigkeit der Annahme vorausgesetzt, auch Veränderungen im Blute zu Tage gefördert haben, welche nur deswegen nicht zu den klinischen Erscheinungen einer Anaemie führten, weil Zerstörung und kompensatorische Regeneration einander annähernd die Wage hielten. Ich meine, daß wir derartige bezüglich Anaemie gewissermaßen kompensierte Vorstadien bei sorgfältiger Aufnahme der Krankheitsvorgeschichten viel häufiger, als wir bisher annahmen, werden auffinden können.

Ich kann von dem Blutbilde der Perniziosa nicht Abschied nehmen, ohne Ihnen noch ein Beispiel der imponierenden Markreaktion gegeben zu haben, welche mitunter auch alte Leute selbst bei weit vorgeschrittener Erkrankung aufzubringen vermögen, umsomehr, als es sich hier um eines der interessantesten Blutbilder handelt, das es beim Erwachsenen überhaupt gibt.

Es handelt sich um einen Kollegen, welcher, 63 Jahre alt, am 29. XII. 1909 in einem hiesigen Sanatorium in meine Behandlung kam. Der Kranke hatte früher Gichtanfälle gehabt und mehrma's Karlsbad besucht, ist als Arzt und Politiker außerordentlich beschäftigt gewesen und hatte sich nie geschont, auch jetzt nicht während der seit 1¼—2 Jahren bestehenden Erscheinungen seiner Erkrankung, welche sich in zunehmender Blässe und hochgradiger Ermüdbarkeit besonders vom Sommer 1909 an in steigendem Maße äußerten. Durch einen Ohnmachtanfall wurde dann im November eine Blutuntersuchung provoziert, die 50 % Haemoglobin und zahlreiche kernhaltige Rote zu Tage förderte. Im Stuhle kein Blut, keine Parasiten, keine Parasiteneier. Da der Patient meinte, sich vor 12—13 Jahren bei einer Entbindung mit Lues infiziert zu haben (ohne Sekundärerscheinungen), wurde eine Wassermann'sche Reaktion gemacht, welche angeblich komplett positiv ausfiel. Es wurde deshalb eine Hg-Injektionskur eingeleitet, aber mit vollkommen negativem Erfolge. Am 26. XII. 1909 wurde angeblich im Blute ein Haemoglobingehalt von 55 % und eine Erythrozytenzahl von 2,400.000 gefunden, dabei Poikilozytose, Normoblasten und Megaloblasten. Im Widerspruche mit diesem Befunde steht eine im letzten Monate stetig fortschreitende Verschlimmerung des Zustandes, so daß der Kranke dauernd bettlägerig wurde, ganz den Appetit verlor, schlafsüchtig und dabei doch periodisch ängstlich und unruhig war. Deshalb machte ein mit der Familie befreundeter Arzt in seiner Verzweiflung mit dem Kranken die anstrengende Reise von einer sehr entfernten Provinzhauptstadt nach Wien

Hier bot der Kranke geradezu ein terminales Bild: Schlafsucht, dabei Unruhe und ängstliches Stöhnen; wachsgelbes, hochgradig bleiches, stark gedunsenes Gesicht, gleichmäßiges, geringes allgemeines Hautödem, livide Lippen und Zunge. Keine Drüsenschwellungen. Sehr großer negativer Venenpuls am Halse. Herzdämpfung von der linken Brustwarzenlinie bis zum rechten Sternalrande; typischer anaemischer Galopp; Puls rhythmisch, 100 bis 108, sehr weich. Keine Sklerose der Gefäße. Leber hochgradig vergrößert; der rechte Lappen reicht schon in der verlängerten rechten Parasternallinie bis zum Nabel, weiter außen noch tiefer. Das Organ ist deutlich konvex, plumprandig, druckempfindlich. Auch die Milz ist bedeutend vergrößert, ihr Pol steht 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, der vordere Rand beinahe in der verlängerten Mamillarlinie. Der Brustbeinkörper ist auf Druck deutlich, aber nicht hochgradig druckschmerzhaft, die übrigen Knochen sind nicht nennenswert empfindlich. Meteorismus. Genitale normal. Im Harn keine wesentliche Anomalie.

Blutbefund vom 29. XII. 1909:

R. = 928.000, Hb. (Sahli corr.) = $\frac{44}{2}$ = 22 %, FJ. = 1.19; W. = 3450, darunter: Pol. Neutr. = 54.67 %, Myel. (einschließlich einzelner Myelbl.) = 10.61 % = 370 im mm^3, Eos. = 0.96 %, Mz. = 0.64 %, Gr. E. = 2.89 % und Ly. = 30.23 % = 1040 im mm^3. Erbl. = ca. 190 im mm^3, überwiegend Megaloblasten verschiedenster Größe. — Im Trockenpräparate findet sich eine prachtvolle Megaloblasten-Mitose, der Kern in Diasterform zeigt noch deutlich die Knäuel, währenddem das Protoplasma schon vollkommen geteilt ist, die beiden Teile aber noch durch eine bei Immersionsvergrößerung ca. 1 mm breit erscheinende Brücke miteinander zusammenhängen. Morphologisch das gewöhnliche Perniziosabild, aber nur wenig Mikropoikilozyten. Die meisten Erythrozyten sind mäßig vergrößert, ovoid oder birnförmig, mehrfach finden sich aber auch ganz riesige Gigantozyten und Gigantoblasten. Sehr reichlich Polychromasie auch der höchsten Grade, mehrfach punktierte Erythrozyten. Sehr wenig Blutplättchen.

Mit Rücksicht auf die aus diesem Blutbefund hervorgehende starke Markaktivität gab ich trotz des verzweifelten klinischen Befundes die Hoffnung auf eine zu erzielende Besserung nicht auf und verordnete Arsen in Form von Sol. arsenic. Fowleri mit Tinct. amara aa partes, zweimal täglich von drei Tropfen an in langsam aufsteigender Dosis. Außerdem Exzitanzien, Digalen, Darmspülungen, vorwiegende Milchnahrung. Die erste Woche blieb das Befinden unverändert. Am 5. I. 1910 ist der Blutbefund:

R. = 899.000, Hb. = $\frac{41}{2}$ = 20.5% (Sahli corr.), FJ. = 1.14; W. = 4820, darunter: Pol. Neutr. = 54.62, Myel. + Metamyel. + Myelobl. = 14.97 %, Eos. = 0.92 %, Mz. = 0.46 %, Gr. E. = 1.61 % und Ly. = 27.42 % = 1320 im mm^3. Erbl. ca. 300 im mm^3, darunter mindestens die Hälfte Megaloblasten. Reichlich Polychromasie und überhaupt das Blutbild in allen wesentlichen Punkten unverändert.

In den nächsten Tagen müssen die Darmspülungen, weil belästigend, weggelassen werden. Fortdauernde Schläfrigkeit, am Herzen Galopp, Puls 114—120. — Vom 9. I. ab beginnt (Arsenmischung: zweimal täglich 7 Tropfen) eine Wendung zum Besseren. Die Apathie läßt nach, die Ödeme an den

Händen und im Gesichte werden geringer. Herzbefund, Leber- und Milzschwellung aber unverändert. Temperatur bis Maximum 37.3⁰.

Blutbefund vom 12. 1. 1910: (Arsenmischung: zweimal 9 Tropfen täglich):

R. = 1,061.000. Hb. = 25 % (Sahli corr.). FJ. = 1.18; W. = 6120, darunter: Myel. und Myelbl. und einzelne Plz. zusammen = 11.98 %, Pol. Neutr. = 53.36 %, Eos. = 1.27 %, Mz. = 0.72 %, Gr. E. = 3.27 % und Ly. = 29.40 % = 1800 im mm^3. Erbl. = 770 im mm^3, u. zw. etwa $^2/_3$ Mgbl. und $^1/_3$ Nbl. jeder Form und Größe. Es gibt z. B. basophile Mgbl., deren Protoplasma fast die enorme Basophilie einer Plasmazelle aufweist, während der Kern ohne weiteres durch seine außerordentlich schöne und charakteristische Netzzeichnung die Megaloblastennatur erkennen läßt. Ungeheuer reichliche Polychromasie bis zu reiner Basophilie kernloser Erythrozyten, oftmals auch Kernreste und Ringkörper. Sehr reichlich basophile Granulierung.

In der folgenden Woche schreitet die Besserung des klinischen Bildes rasch vorwärts. Die Apathie schwindet, die Temperatur geht bis unter 37.0⁰ zurück, die Ödeme werden geringer, der Puls schwankt um 100, am Herzen besteht noch Galopprhythmus. Leber- und Milzschwellung sind unverändert. Stuhl eher angehalten. Pat. bekommt Appetit und nimmt Fleischspeisen.

Blutbefund vom 19. I. 1910 (Arsenmischung: tgl. 2 × 12 Tropfen):

R. = 1,288.000, Hb. (Sahli corr.) = 32 %, FJ. = 1.24; W. = 4300, davon sind: Pol. Neutr. = 50.27 %, Myel. + Myelbl. = 8.50 %, Eos. = 2.58 %, Mz. = 0.25 %, Gr. E. = 4.90 % und Ly. = 33.50 % = 1440 im mm^3. Erbl. = 1300 im mm^3, davon etwas mehr als die Hälfte vom Normoblastentypus. Alle möglichen Kernfiguren. Mitosen und Rosettenkerne; massenhaft Polychromasie und Punktierung, auch Ringkörper.

26. I. 1910. Rapide Besserung. Patient ißt mit großem Appetit zweimal täglich Fleisch und Mehlspeisen. Normale Temperatur, Galopprhythmus verschwunden, Puls ca. 90—92, Leberstauung viel geringer, Ödeme bis auf die unteren Extremitäten geschwunden. Pat. setzt sich bereits heute neben dem Bette in den Fauteuil. Arsen 2×10 Tropfen täglich. Es treten nachts im rechten Beine neuralgische Schmerzen auf, die auf Pyramidon leichter werden. — Blut:

R. = 1,778.000, Hb. (Sahli corr.) = 41 %, FJ. = 1.15; W. = 3380, davon sind: Pol. Neutr. = 46.06 %, Myel. + Myelbl. = 2.63 %, Eos. = 2.63 %, Mz. = 0.66 %, Gr. E. = 3.94 % und Ly. = 44.08 % = 1490 im mm^3. Erbl. = ca. 450 im mm^3, überwiegend Normoblastentypen. Im Trockenpräparate massenhaft Polychromasie, reichlich basophile Granulierung; besonders zahlreich finden sich Ringkörper, mitunter auch 2 in einem Gesichtsfeld; also im ganzen gehäufte Erscheinungen des im Blute vor sich gehenden Erythroblasten-Kernschwundes. Die Erythrozyten sind viel allgemeiner und gleichmäßiger vergrößert als früher; Mikrozyten selten.

3. II. 1910. Fortschreitende Besserung des subjektiven Befindens und des klinischen Befundes. Patient macht bereits Zimmerpromenaden, hat guten Appetit. Er hat in dieser Woche etwas metallischen Geschmack im Munde gehabt, so daß vom 30. I. ab mit den Arsentropfen rasch zurückgegangen und heute ganz ausgesetzt wird. Die Ödeme sind ganz geschwunden, der Bauch ist nicht mehr aufgetrieben. Milz und Leber sind bedeutend kleiner;

das Herz kaum mehr vergrößert, auch kein Galopp mehr, nur leichtes systolisches Geräusch. — Blut:

R. = 1,715.000, Hb. = 42% (Sahli corr.), FJ. = 1.22; W. = 4200, davon sind: Pol. Neutr. = 54.76 %, Myel. = 0.53 %, Eos. = 2.38 %, Mz. = 0.53 %, Gr. E. = 6.35 % und Ly. = 35.45 % = 1490 im mm³. Erbl. = 40—50 im mm³, hauptsächlich Normoblastentypen. — Es ist also wieder relative Ruhe eingetreten, eine Regenerationspause.

9. II. 1910. Das Befinden bessert sich rasch; Appetit vorzüglich, Patient ißt gierig und reichlich, vorwiegend Fleischnahrung. Ödeme geschwunden; am Herzen kaum Andeutung eines systolischen Geräusches mehr. Milz nur einen Querfinger unter den Rippenbogen, aber noch recht weit nach vorne reichend, Leber ebenfalls etwas kleiner. Keine Knochenschmerzen. Bauch nicht mehr aufgetrieben, vielmehr flach. Regelmäßiger Stuhlgang. — Im Blute:

R. = 1,775.000, Hb. = 47% (Sahli corr.), FJ. = 1.32; W. = 4010, davon sind: Pol. Neutr. = 72.31 %, Myel. = 0.55 %, Eos. = 2.22 %, Mz. = 0.55 %, Gr. E. = 1.66 %, Ly. = 22.71 %; Erbl. (Nbl.) = ca. 10 im mm³. — Das morphologische Blutbild ist gegenüber dem Anfange der Beobachtung in den letzten 2 Wochen, besonders in der letzten, viel mehr gleichmäßig geworden. Die kleinen Elemente sind spärlich, es herrschen souverän die etwas vergrößerten, haemoglobinreichen Erythrozyten, unter welchen die Größenunterschiede ebenfalls nicht hervorragend sind: deshalb ist der Färbeindex so auffällig in die Höhe gegangen. Polychromasie ist äußerst selten, punktierte Erythrozyten und Megaloblasten sind überhaupt nicht zu sehen.

16. II. 1910: Patient reist heute in seine Heimat ab. Er bewegt sich fast vollkommen sicher in Zimmer und Korridor, ohne auffällige Ermüdung. Gesicht noch immer etwas fahl, bei einiger Erregung aber rosig gefärbt. Brustbein auf Druck spurweise empfindlich, die übrigen Knochen nicht. Nirgends Drüsenschwellungen. Herz nur nach rechts etwas verbreitert, der erste Ton dumpf, kein Geräusch, kein Galopp. Puls ca. 90. — Leber in der Mittellinie noch 3 Querfinger unterhalb der Spitze des Xyphoideus, rechts 1—2 Querfinger unter dem Rippenbogen, scharfrandig, weich, nicht schmerzhaft. Milz 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, reicht aber noch bis über die vordere Axillarlinie nach vorne. Bauch eingesunken. Schmerzen und Paraesthesien in den Extremitäten geschwunden, keine Spur von Ödem. Ausgezeichneter Appetit, regelmäßiger Stuhlgang. — Blut:

R. = 1,832.000, Hb. = 50% (Sahli corr.), FJ. = 1.29; W. = 6080, davon sind: Pol. Neutr. = 72.21 %, Eos. = 1.65 %, Mz. = 0.55 %, Plz. = 0.73 %, Gr. E. = 6.58 %, Ly. = 18.28 % = 1110 im mm³. Erbl. und Myel. nicht zu finden. Sonst der morphologische Befund wie am 9. II.

29. III. 1910: Pat. hat sich daheim noch wesentlich gebessert, dann im März aber wieder unter Aufregungen gelitten und fühlt sich in letzter Zeit matt, sieht auch abgespannt aus, hat am Herzen ein leises systolisches Geräusch, während sonst der Befund völlig unverändert ist. — Blut:

R. = 2,144.000, Hb. = 55% (Sahli corr), FJ. = 1.28; W. = 4300, davon sind: Pol. Neutr. = 61.50 %, Eos. = 1.55 %, Mz. = 0.26 %, Gr. E. = 2.84 % und Ly. = 33.85 % = 1450 im mm³. Morphologischer Befund unverändert. Patient reist nach Lovrana.

23. IV. 1911. Der Kranke hat sich im Süden schlecht gefühlt. Zunehmende Müdigkeit und Ruhebedürfnis, etwas Apathie, schlechter Appetit. Er sieht deutlich fahler und gelblich aus. Der Organbefund ist aber im wesentlichen unverändert. Patient hat wieder Arsentropfen zu nehmen begonnen und steht bei täglich zweimal 10 Tropfen der Fowler-Mischung aa. partes. — Im Blute:

R. = 1,762.000. Hb. (Sahli corr.) = 50%, FJ. = 1.42; W. = 3050, davon sind: Pol. Neutr. = 52.01 %, Myel. = 2.18 %, Eos. = 3.63 %, Mz. = 0.36 %, Gr. E. = 4.36 %, Plz. = 0.36 % und Ly. = 37.40 % = 1130 im mm³. Erbl. (Nbl. und Mgbl.) = 30—40 im mm³. — Im Trockenpräparate auffällig viel Polychromasie, sehr viele punktierte Erythrozyten, ziemlich häufig Ringkörper, aber relativ spärlich Normoblasten und Megaloblasten. Auch Myelozyten sind wieder vorhanden, und unter den Erythrozyten bestehen wieder stärkere Größenunterschiede. Es ist also ein neuerlicher unzweifelhafter Nachschub eingetreten, auf den immerhin noch eine deutliche Reaktion erfolgt.

Das Befinden verschlimmert sich in den nächsten Wochen weiter und Patient erliegt in seiner Heimat etwa einen Monat später der Erkrankung.

Ich habe es der Vollständigkeit halber für notwendig gehalten, Ihnen auch über diesen Krankheitsfall zu berichten, weil er trotz ziemlich hohen Alters die Polymorphie der möglichen Veränderungen im Blutbilde bei stürmischem Nachschub und stürmischer Regeneration in voller Schönheit und Klarheit vor Augen führt. Es handelt sich wohl da um eine wirkliche Blutkrise; vielleicht waren auch die Erythroblastenzahlen vorübergehend noch wesentlich höher, als es in den Befunden zum Ausdrucke kommt, da ich ja nur alle Wochen eine Blutuntersuchung durchführte. Immerhin ist das Bild ein imponierendes und ich habe die Gelegenheit benützt, Ihnen auch die entsprechenden Leukozytenverhältnisse an der Hand der mir über diesen Fall zur Verfügung stehenden genauen Befunde im einzelnen wiederzugeben.

Ich verfolge ja mit allen diesen ausführlichen Darstellungen hauptsächlich den Zweck, Sie vor einseitiger Schematisierung und schablonenhaft fixen Vorstellungen über Leukozyten- und Erythroblastenverhältnisse zu bewahren, während ich auf der anderen Seite das wirklich Charakteristische des Blutbildes, das Erythrozytengesamtbild, immer wieder in seiner unverkennbaren Eigenart hervorhebe. Das gibt es bei gar keiner anderen Erkrankung, und eben in ihm liegt der außerordentlich hohe differentialdiagnostische Wert des ganzen Blutbildes — nicht aber in diesem oder

jenem mehr oder minder typischen Megaloblasten oder in der «Leukopenie mit relativer Lymphozytose».

Ich möchte bei dieser Gelegenheit, um ja keinen Zweifel aufkommen zu lassen, noch einmal darauf hinweisen, daß die in meinen älteren Beobachtungen enthaltenen Haemoglobinwerte durchwegs mit dem alten Apparate von Fleischl gewonnen wurden und durchwegs, soweit sie niedrige Werte betreffen, zweifellos zu tief sind. Das morphologische Bild jener Fälle im Trockenpräparate ist bezüglich Färbeindex genau das gleiche wie etwa in dem soeben mitgeteilten, und es unterliegt gar keinem Zweifel, daß bei Verwendung eines sorgfältig korrigierten Sahli-Apparates, wie er bei der letzten Beobachtung verwendet wurde — wenn dieser damals existiert hätte — jederzeit Färbeindices über 1.0 herausgekommen wären. Ich glaube, daß man die früher mitgeteilten Fleischlwerte gut um 20 %, wenn nicht um 25 % nach oben wird korrigieren müssen, wenn man sie mit den Werten des letztbesprochenen Falles vergleichen will. Der alte Apparat von Fleischl ist nach meinen in den letzten 6—8 Jahren gemachten Erfahrungen überhaupt vom Gebrauche auszuschließen und durch den Fleischl-Miescher oder durch einen Sahli-Apparat, welcher nach den von mir 1907 angegebenen Grundsätzen korrigiert wurde und tadellos in fortlaufender Kontrolle erhalten wird, zu ersetzen. Ohne diese Korrektur und Kontrolle aber ist der Sahli-Apparat noch unverläßlicher als der alte Fleischl und natürlich ebenso unbrauchbar.

Positiver Ausfall des Wassermann'schen Reaktion bei perniziösen Anaemien.

Noch auf einen Punkt muß ich jetzt eingehen. In der Vorgeschichte des letztgeschilderten Falles war von einer vermeintlichen Luesinfektion bei Entbindung einer lueskranken Frau die Rede und es hieß, daß während der bereits mehr als 1½ Jahre bestehenden Erkrankung an perniziöser Anaemie eine positive Wassermann'sche Reaktion erhoben wurde. Es wurde, da der Kranke selbst die vermutliche Infektion als Ursache der Anaemie ansah und man ihm aus Menschlichkeitsgründen nicht dezidiert widersprechen wollte, eine Quecksilber-Injektionskur vorgenommen, während welcher aber — ob unter ihrem Einfluß, ist natürlich nicht zu entscheiden, ich glaube aber nicht daran — die Erkrankung ganz rapide Fortschritte machte, indessen sie auf eine simple Arsenbehandlung geradezu glänzend reagierte.

Ich muß da betonen, daß der anscheinend positive Ausfall der Wassermann'schen Reaktion während einer Perniziosa, oder vielleicht nur während einer im Fortschreiten begriffenen Perniziosa, nach eigenen neueren Erfahrungen nicht maßgebend für die Luesdiagnose ist. Wir hatten gleichzeitig mit dem Kranken eine vollkommen luesunverdächtige Frau mit perniziöser Anaemie auf meiner Abteilung und ich ließ durch Kollegen R. Müller bei ihr mehrmals die Wassermann-Reaktion durchführen. Sie hatte ein scheinbar positives oder zum mindesten verdächtiges Ergebnis, so jedoch, daß der über eine enorme Erfahrung verfügende Kollege aus dem Ausfall der Probe keinen Schluß ziehen mochte. Seither wurde ein gleicher Befund noch einige Male erhoben, und zwar bei ganz unverdächtigen Fällen.

Ich finde derartige Störungen durchaus begreiflich und natürlich, da wir ja doch nach allen Erfahrungen und nach positiven Befunden annehmen müssen, daß sich bei fortschreitender Perniziosa im Blute haemolytische Vorgänge abspielen und daß auf der anderen Seite die Erythrozyten der Perniziosa gegenüber hypotonischen Salzlösungen und anderen haemolytisch wirksamen Reagenzien eine meist deutlich erhöhte Widerstandskraft besitzen. Es werden also Störungen in der experimentellen Haemolyse leicht begreiflich sein und ich halte es auch für wahrscheinlich, daß sich die verschiedenen Krankheitsphasen in dieser Hinsicht verschieden verhalten. Diesbezügliche Studien müssen erst angestellt werden.

Im vorliegenden Falle sprach meines Erachtens gar nichts für eine erworbene Lues. Der angebliche Primäraffekt war meines Urteiles eine verunreinigte, d. h. infizierte Fingerverletzung mit folgender Lymphangioitis und vorübergehender kubitaler Drüsenschwellung. Lues-Allgemeinerscheinungen sind niemals eingetreten, klinische Symptome einer bestehenden oder überstandenen Lues fanden sich nicht, die eingeleitete Quecksilberkur wirkte nicht heilend, auch nicht hemmend auf den Krankheitsverlauf, sondern wenn man ihr überhaupt eine Wirkung zuschreiben will, so kann nur von einer ausgesprochen schlechten Wirkung die Rede sein. Es ist mir also sehr plausibel, daß die positive Wassermann-Reaktion hier die gleiche Bedeutungs-

losigkeit hatte wie in den eben angeführten Fällen meiner Spitalsabteilung.

Blutkrise.

Mein Vorrat an lehrreichen Beispielen zur Perniziosafrage ist aber noch lange nicht erschöpft und eine Krankheitsgeschichte muß ich Ihnen jedenfalls noch in flüchtiger Skizze vorführen, weil sie an Markreaktion das Schönste und Stürmischeste darstellt, was mir bekannt geworden ist — das Schulbeispiel einer imponierenden Blutkrise, welches die Befunde des letztbesprochenen Falles noch weit hinter sich läßt. Es handelt sich um eine ganz neue Beobachtung aus den letzten Monaten.

Anna O., ein 24 jähriges, auffällig kleines Dienstmädchen, kam am 7. XI. 1911 auf meiner Spitalsabteilung zur Aufnahme. Vorgeschichte: Eltern und Geschwister gesund. Im Alter von 2 Jahren angeblich Gelenkrheumatismus, mit 16 Jahren Diphtherie, mit 17 Jahren Typhus. Menstruation seit dem 18. Lebensjahre, normal, auch während des bisherigen Krankheitsverlaufes. Beginn der jetzigen Erkrankung anscheinend zu Anfang Februar 1911 mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeiten, Anschwellung der Füße und Temperatursteigerungen. Deshalb von Mitte April bis Ende Mai Aufenthalt in einem hiesigen Spitale. Besserung und Wiederaufnahme des Dienstes nach einem Erholungsaufenthalte auf dem Lande. Seit Anfang Oktober wieder zunehmende Schwäche und Blässe, Herzklopfen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Anschwellen der Füße.

Befund: Körperlänge 143 cm, Unterlänge 70 cm. Graziler Knochenbau, mangelhafter Ernährungszustand. Große Blässe und wachsgelbliche Gesichtsfarbe. Aussehen leicht gedunsen, Knöchelödem. Pupillen unverändert, von prompter Reaktion; Retinalgefäße geschlängelt, Papillen blaß, keine Retinalblutungen. Zunge und Mundschleimhaut blaß, sonst unverändert; Tonsillen hypertrophisch. Winzige Drüsenschwellungen am Halse und in den Leisten. Behaarung am Genitale und in den Axillen normal. Brustkorb symmetrisch gebaut. Lungenbefund ohne Abnormität. Herzspitzenstoß verstärkt im 5. Interkostalraume, mamillar. Herzdämpfung nach oben bis zur 3. Rippe, nach rechts anscheinend nicht verbreitert. An allen Ostien lautes systolisches Geräusch. Puls 108—114, Blutdruck niedrig (Tonometer: 85 mm Hg). Die Aorta in der Drosselgrube tastbar. — Abdomen im Niveau des Thorax; unterer Leberrand 2 Querfinger unterhalb des rechten, Milzpol 1 Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens tastbar. Stuhl angehalten, Faezes ohne abnormen Befund. Im Harne Spur von Albumin, Indikan nicht vermehrt. Urobilinogen spektroskopisch bis zu 8 facher Verdünnung nachweisbar. — Patellarreflexe vorhanden.

Verlauf. In den ersten Tagen der Beobachtung geht es der Kranken recht schlecht. Temperatur stets erhöht, 37.1—38.8°. Apathie, völlige Appetitlosigkeit, große Schwäche. Blutbefunde:

1. 8. XI. 1911.

R. = 967.500, Hb. (Fl.-M.) = 21 %, F.J. = 1.08; W. = 4300, davon sind: Pol. Neutr. = 58.97 %, Neutr. Myel. + Metamyel. + Myelbl. = 3.10 %,

Eos. und Plz. = je 0.26 %, Gr. E. = 2.84 % und Ly. = 34.63 % = 1490 im mm³. Erbl. = 240—250 im mm³. — Trockenpräparate: Völlig typisches morphologisches Perniziosabild mit überwiegender Megalozytose und hohem Färbeindex, starker Poikilozytose, sehr reichlicher Polychromasie, manchmal höchsten Grades, mit mäßig zahlreichen basophil granulierten Erythrozyten und vielen Erythroblasten der verschiedensten Typen: gewöhnliche und vergrößerte Normoblasten, typische Megaloblasten, vermittelnde Formen: mehrfach Erythroblastenmitosen, Kernreste und Kernbröckel in polychromatischen Zellen. — Blutplättchen stark vermindert. — Viele Myelozyten und gelapptkernige Neutrophile, relativ sehr spärlich Myeloblasten. Die polymorphkernigen Neutrophilen geradezu durchwegs vergrößert, mit schlankem, vielfach zerkerbtem Kerne. Lymphozyten morphologisch völlig unverändert, große Einkernige spärlich.

II. 11. XI. 1911.

R. = 958.000, Hb. (Sahli corr.) = $\frac{43}{2}$ = 21.5 %, FJ. = 1.12; W. = 3180, davon sind: Pol. Neutr. = 50.69 %, Neutr. Myel. + Metamyel. + Myelbl. = 7.70 %, Eos. = 0.35 %, Gr. E. = 4.20 %, Ly. = 37.06 % = 1180 im mm³. Erbl. = 230—240 im mm³. — Morphologisch keine wesentliche Änderung.

In den nächsten Tagen erfolgt, indes vom 11. XI. ab Solutio arsenic. Fowleri mit Tinct. amara aa von 2 mal tägl. 3 Tropfen an steigend gegeben wird, zunächst eine sichtliche, dann eine rapide Verschlimmerung. Zunehmende Apathie, Klagen über allgemeine Muskelschmerzen, Auftreten spärlicher flohstichartiger Hautblutungen vorn auf der Brust. Sichtliche Zunahme der Blässe mit strohgelber Tönung, deutlichere Gedunsenheit des Gesichtes, matte Augen, heftiger Schwindel bei jeder Bewegung.

III. Blutbefund vom 16. XI. 1911 (Arsenmischung: 4 + 5 gtt.):

R. = 673.000, Hb. (Fl.-M.) = $\frac{34}{2}$ = 17 %, FJ. = 1.26; W. = 2780, davon sind annähernd: Pol. Neutr. = 36.0 %, Myel. + Metamyel. + Myelbl. = 9.60 %, Gr. E. = 1.20 % und Ly. = 50.80 % = 1410 im mm³. — Erbl. = 500 im mm³, weitaus überwiegend Megaloblasten, z. T. von extremer Größe. Sehr viel und äußerst hochgradige Polychromasie.

Die Temperatur ist am 15. XI. bis 39.2° und am 16. XI. bis 39.8° emporgestiegen, am 17. XI. nur mehr 38.6°. Schwere Apathie und Unruhe, Erbrechen bei jeder Nahrungsaufnahme. Am rechten Auge: Neuroretinitis mit zahlreichen massigen Haemorrhagien: links Papille weiß, geschwellt, keine Blutungen. Keine frischen Hautblutungen, aber leichtes Nasenbluten. Kein Durchfall. Das Bild war ein klinisch geradezu praemortales, dabei zeigte aber der Blutbefund anscheinend eine förmlich verzweifelte Markreaktion, und in diesem prognostischen Dilemma sagte ich damals zu meinen Herren so ungefähr: „Entweder geht die Kranke jetzt rapid zugrunde oder sie erholt sich rapid. Was kommen wird, weiß ich nicht."

Und sie erholte sich rapid.

IV. Am 20. XI. 1911 ergab die Blutuntersuchung bei bereits etwas weniger kritischem Allgemeinzustande und bei Körpertemperaturen unter 38.0° (Arsenmischung: 6 + 7 gtt.) folgenden Befund:

R. = 702.000, Hb. (Fl.-M.) = $\frac{32}{2}$ = 16 %, FJ. = 1.14; W. = 14.500, Erbl. = 11.200 im mm³. Eine genaue Differentialzählung in der Kammer ist völlig ausgeschlossen bei der unendlichen Polymorphie des Zellbildes. Ich

führe also nur nach einer annähernden Übersichtszählung an, daß sich unter den Leukozyten finden: etwa 38 % Pol. Neutr., nicht ganz 20 % Myel. + Metamyel. + Myelbl., etwa 6—7 % Gr. E. und 31—32 % Ly. — Die Erythrozyten lassen zwar bezüglich der kernlosen Elemente noch annähernd das frühere Bild erkennen, doch finden sich enorme Mengen von polychromatischen Zellen jeder Größe und Form und jeden Grades der Polychromasie bis zu reiner Blaufärbung (Leishman). Öfters sieht man in den polychromatischen Zellen auch noch undeutliche Kernreste in weit vorgeschrittenem Chromatinabbau, auch Kernwandreste in Form von Ringkörpern, mit und ohne Azurfärbung; dagegen ist basophile Granulierung nur selten zu sehen. Beherrscht wird aber das Erythrozytenbild von der enormen Erythroblastenmenge. Bemerkenswerterweise sind die kleinen oder mäßig vergrößerten Normoblastentypen jetzt im Gegensatze zu früher weitaus zahlreicher als die Mesoblasten und namentlich zahlreicher als die sehr zurücktretenden Megaloblasten, von denen übrigens jetzt die Mehrzahl nicht so extrem ist wie vordem und sich mehr jenen Bildern nähert, welche man z. B. bei schweren Anaemien im frühen Kindesalter beobachtet. — Die Normoblasten haben teils gut erhaltene Kernstruktur, teils sind die Kerne piknotisch; sehr oft finden sich Bilder von Kernsprossung, Kleeblatt- und Rosettenfiguren, oftmals sieht man freie Kerne mit nur einem winzigen Protoplasmareste. Zahlreiche Erythroblastenmitosen verschiedenster Größe. — Blutplättchen spärlich.

In den nächsten Tagen rapider Umschwung auch im klinischen Bilde. Die Kranke wird wieder lebendig, verlangt stürmisch ihre Kleider, um aufzustehen, will sich nicht untersuchen lassen. Es bleibt tatsächlich nichts übrig, als sie aufstehen zu lassen — und sie kann es. Auf einmal sitzt sie neben dem Bette, ist auch nicht im Zimmer zu halten, geht auf den Korridor und auf den Abort, ohne, wie wir fürchteten, ohnmächtig zu werden, sie zürnt ihren Nachbarinnen, den Schwestern, den Ärzten, daß man ihr zu wenig Freiheit läßt, und verlangt in einem fort, oftmals schreiend, nach Hause zu gehen. Diese Aufregungszustände beruhigen sich aber nach zwei Tagen. In einer Woche ist die Kranke geradezu nicht wiederzuerkennen. Sie ist noch blaß, aber kaum mehr gelblich, das Ödem der Augenlider und der Beine, die Gedunsenheit des Gesichtes sind gewichen, die Augen glänzen wieder, nach dem Zorne kommt auch ein freundlicher Humor zum Vorschein, der Appetit ist einfach glänzend, von Erbrechen und überhaupt Magenbeschwerden ist keine Rede mehr. Da sie jetzt vollste Bewegungsfreiheit genießt und zu essen bekommt, was nur ihr Herz begehrt und die Küche zu liefern vermag, ist der Friede endgültig hergestellt und die Kranke bleibt willig im Spitale.

Am 21. XI. 1911 stand der untere Leberrand 2—3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens, in der Mittellinie nur 2 Querfinger oberhalb des Nabels. Die Milz war mit breitem Pole etwa 1½ Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens tastbar. Das untere Brustbein nur mäßig druckschmerzhaft. — Puls bis 120 beschleunigt. — Temperatur in ständigem Absinken, vom 24. XI. ab überhaupt 37.0° nicht mehr überschreitend. — Im Harne Urobilinogen am 25. XI. bis zu 32facher, am 29. XI. bis zu 8facher Verdünnung, vom 3. Dezember an aber überhaupt nicht mehr nachweisbar. Die Netzhautblutungen sind am gleichen Tage bereits spurlos verschwunden. Die Kranke klagt jetzt über gar nichts mehr, ihre Farbe wird immer frischer.

schließlich geradezu blühend rot: es besteht vorzüglicher Appetit, das Gewicht nimmt zu und für Weihnachten bekommt die Kranke einen kurzen Feiertagsurlaub, nach dem sie sich pünktlich wieder einstellt, um die Abteilung am 13. I. 1912 zu verlassen und einen Erholungsurlaub anzutreten. — Bemerken möchte ich noch, daß am 23. XI. eine Wassermannsche Reaktion gemacht wurde, welche ein „nur schwach positives" Ergebnis lieferte, „keine sicher nachweisbaren Anhaltspunkte für Lues", wie es in dem Befunde von R. Müller heißt. — Klinisch besteht natürlich nicht der mindeste Verdacht auf Lues.

Die Blutbefunde aus dieser Zeit der rapiden Rückbildung geben das folgende imposante Bild:

V. 22. XI. 1911, nachmittags (Arsenmischung: 7 + 8 gtt.):

R. = 1,092.000, Hb. (Fl.-M.) = $\frac{45}{2}$ = 22.5 %, FJ. = 1.03; W. = 9350, davon sind: Pol. Neutr. + Eos. = 49.17 %, Myel. + Metamyel. + Myelbl. = 13.30 %, Gr. E. = 6.18 %, Ly. = 27.80 % = 2600 im mm³. Erbl. = 7050 im mm³, beinahe ausschließlich Normoblasten verschiedener Größe, nur ganz spärliche Meso- und Megaloblasten: mehrere Mitosen. Die Polychromasie tritt stark zurück.

VI. 24. XI. 1911 (Arsenmischung: 8 + 9 gtt.):

R. = 1,667.000 (!), Hb. (Fl.-M.) = $\frac{72}{2}$ = 36 %, FJ. = 1.08; W. = 6300, davon sind: Pol. Neutr. = 54.78 %, Neutr. Myel. + Metamyel. + Myelbl = 7.77 %, Eos. = 0.71 %, Plz. = 0.71 %, Gr. E. = 12.01 %, Ly. = 24.02 % = 1510 im mm³. Erbl. = 1330 im mm³, fast ausschließlich Normoblastentypen.

VII. 29. XI. 1911 (Arsenmischung seit gestern 10 + 10 gtt.):

R. = 2,843.000, Hb. (Fl.-M.) = 59 %, FJ. = 1.04; W. = 10.250, davon sind: Pol. Neutr. = 66.61 %, Neutr. Myel. = 0.56 %, Eos. = 2.17 %, Gr. E. = 8.34 %, Ly. = 22.32 % = 2290 im mm³. Das Blutbild hat sich in der letzten Woche auch morphologisch ganz radikal umgestaltet. Es macht einen viel gleichmäßigeren Eindruck und es würde schon jetzt unmöglich sein aus dem Blute allein eine echte Perniziosa zu diagnostizieren. Die Extreme in den Erythrozytenformen fehlen. Die herrschende Überzahl der Roten ist entweder etwas kleiner oder etwas größer als in der Norm oder ganz dieser entsprechend; sichere Makrozyten von auffallendem Typus sind sehr selten, öfter noch findet man Mikrozyten, aber auch diese sind fast nie extrem klein. Poikilozytose ist minimal, beschränkt auf ovoide oder elliptische Formen. Polychromasie kaum zu finden und auch dann minimal. Erst nach langem Suchen ist es möglich, einen vereinzelten Normoblasten zu finden (Kammerzählung: 10—20 im mm³); andere Erythroblasten fehlen. Bezüglich Haemoglobingehalt bestehen bei allgemein guter Färbung deutliche Unterschiede: die normalgroßen oder etwas kleineren Zellen erscheinen oft etwas blässer, die größeren satter gefärbt.

VIII. 5. XII. 1911 (Arsenmischung: 10 + 10 gtt. weiter):

R. = 2,860.000, Hb. (Fl.-M.) = 63 %, FJ. = 1.10; W. = 6000, davon sind: Pol. Neutr. = 56.91 %, Eos. = 1.68 %, Mz. = 0.18 % Plz. = 0.37 %, Gr. E. = 8.21 %, Ly. = 32.65 % = 1940 im mm³. — Myel., Myelbl. und Erbl. sind nicht zu finden. — Stillstand in der Erythrozytenzunahme nach einer Periode unglaublicher Vermehrung.

IX. 14. XII. 1911 (Arsenmischung: 10 + 10 gtt. weiter):

R. = 3.840.000, Hb. (Fl.-M.) = 75 %, FJ. = 0.98; W. = 5470 mit 22.77 % Ly. —

X. 21. XII. 1911 (Arsenmischung: 10 + 10 gtt. weiter):

R. = 4,282.000, Hb. (Fl.-M.) = 84 %, FJ. = 0.98; W. = 6640, davon sind: Pol. Neutr. = 59.20 %, Eos. = 2.17 %, Mz. = 0.50 %, Plz. = 0.50 %, Gr. E. = 8.53 %, Ly. = 29.10 % = 1930 im mm^3. Nbl. = ca. 20 im mm^3, während bei den letzten zwei Untersuchungen keine Erbl. gefunden worden waren. Die Erythrozytenmorphologie gleicht jener vom 29. XI; die Blutplättchen sind jetzt leicht vermehrt.

Die nächsten Untersuchungen am 28. XII. 1911 und am 5. I. 1912 ergeben nur geringe Schwankungen der Zahlenwerte, und die Abschiedsuntersuchung am 12. I. 1912 liefert folgenden Befund (Arsenmischung im Abstiege 8 + 8 gtt.):

R. = 4,552.000, Hb. (Fl.-M.) = 86 %, FJ. = 0.94; W. = 7820, davon sind: Pol. Neutr. = 63.36 %, Eos. = 1.42 %, Gr. E. = 6.53 %, Ly. = 28.69 % = 2240 im mm^3. Keine Erbl.

Wohl sind jetzt die Zahlenverhältnisse beinahe auf normaler Höhe angelangt, aber von einem normalen mikroskopischen Blutbilde kann keine Rede sein. Die Mehrzahl der Erythrozyten hat allerdings annähernd normale Größe, aber es finden sich recht zahlreich auch um ein Merkliches vergrößerte und ebenso deutlich verkleinerte Elemente, und diese letzteren sind zumeist deutlich blässer, während die großen gut gefärbt erscheinen. Immer sind auch noch abnorm viel ovoide Formen und fast in jedem 2. Gesichtsfelde etwa ist eine Birnform zu sehen. Aber die Diagnose einer Perniziosa könnte aus diesem Bilde auch bei der größten Erfahrung und der größten Kühnheit wohl niemand mehr machen.

Die kleine «Annerl» hat sich also förmlich im Sturmschritt mit einem Kraftaufgebote, das auch mich vielgewohnten Blutmenschen in bewunderndes Staunen versetzte, das Leben wieder erkämpft. Aber für wielange wird sie sich seiner erfreuen können? Wann wird es dem unfaßbaren Feinde belieben, für den augenblicklichen Sieg des Lebens unerbittliche, verderbensichere Rache zu nehmen? —

*

V. Differenzialdiagnostische Bedeutung des Blutbildes der perniziösen Anaemie.

Damit schließe ich unsere Betrachtungen über die Klinik und den Verlauf der perniziösen Anaemie. Auf die Frage der Differentialdiagnose und insbesondere der diagnostischen Bedeutung und Verwertung des Blutbefundes bin ich bei den verschiedensten Gelegenheiten schon so wiederholt und, wie ich glaube, so hinreichend ausführlich eingegangen, daß ich mir hier jede längere diesbezügliche Erörterung ersparen kann, indem ich auf die betreffenden Auseinandersetzungen verweise.

Es sei nur noch einmal hervorgehoben, daß das vollentwickelte Blutbild der Perniziosa als ganzes so typisch ist, daß es in seiner Eigenart unter gar keinen anderen Verhältnissen wiedergefunden wird, und daß es demnach die allergrößte differentialdiagnostische Wertung verdient. Es muß nur zuvor in seinem Wesen klar erfaßt worden und der diagnostizierende Beobachter muß der Richtigkeit seiner Befunde einerseits und andererseits seines Blickes, d. h. seiner Beobachtungsfähigkeit für pathologische Blutbilder sicher sein. Ich wiederhole, was ich früher ebenfalls schon erwähnte: Nicht zu jeder Zeit kann man aus einem Blutpräparate so ohneweiters die sichere Diagnose einer Perniziosa stellen oder negieren; eben dann nicht, wenn das Blutbild nicht voll entwickelt oder nicht mehr typisch ist, so z. B. während einer weitgehenden Remission oder während eines terminalen Zustandes von Markerschöpfung. Dann kommen Blutbilder vor, welche sich ebensogut auch bei einer überhaupt vom Typus der Perniziosa abweichenden primär-haemolytischen und ätiologisch als «kryptogenetisch» zu bezeichnenden Anaemie finden können, wie solche Fälle schon früher besprochen wurden und noch in der zweitnächsten Vorlesung ausführlich besprochen werden sollen. Einzelne von verschiedenen Seiten als für die Perniziosa «charakteristisch» hingestellte Züge aber, z. B. hoher Färbeindex, sehr tief stehende Zahlenwerte von Erythrozyten und Haemoglobin, oder starke Poikilozytose, oder das Vorhandensein von Megalozyten oder von «Megaloblasten», oder eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose und Verminderung der Blutplättchen, können auch bei symptomatischen Anaemien verschiedenen Ursprungs vorkommen, und solche Bilder dürfen trotzdem meiner Auffassung nach niemals als «perniziöse Anaemien» bezeichnet werden. Dieser Ausdruck sollte vielmehr wenigstens vorläufig ausschließlich für die primär-haemolytischen Anaemien mit dem jetzt in allen Einzelheiten erörterten Blutbilde gebraucht werden. Geschieht dies einmal allgemein, dann werden alle Unklarheiten verschwinden, auch insolange, als man die Ätiologie der Erkrankung noch nicht kennt. Eine andere und endgültige Abgrenzung aber wird meines Erachtens erst mit der Erkenntnis der Ätiologie Platz greifen können.

a) Kombination von perniziöser Anaemie mit anderen Krankheiten.

Mit wenigen Worten muß ich vom diagnostischen Standpunkte nur noch auf die Möglichkeit von Komplikationen der perniziösen Anaemie mit andersartigen Erkrankungen zurückkommen, von welcher ebenfalls schon früher die Rede war. Derartige Vorkommnisse sind wohl recht selten, aber selbstverständlich jederzeit möglich. Schwierigkeiten diagnostischer Natur können nur dann entstehen, wenn die betreffenden anderen Erkrankungen derartige sind, daß sie auch sonst häufig oder doch gelegentlich zu anaemischen Befunden Veranlassung geben, z. B. wenn es sich um ein Karzinom oder um eine Leukaemie oder um eine weiter vorgeschrittene Tuberkulose handelt. Aber auch in diesen Fällen wird die Entscheidung dann leicht sein, wenn die Anaemie nicht die Charaktere einer haemolytischen Anaemie an sich trägt und nicht eine besondere Schwere erreicht hat. Im anderen Falle wird man sich allerdings fragen müssen, ob die schwere haemolytische Anaemie eine sekundäre Folge der andersartigen Primärerkrankung darstellt, oder ob sie sich als zufällige Komplikation selbständig zu der früheren Erkrankung gesellt hat.

Dermalen bin ich geneigt, die schweren Anaemien mit hohem Färbeindex, welche aber dabei noch nicht die vollentwickelte Morphologie der Perniziosa aufweisen, sondern ein für den Erfahrenen vom Typus deutlich abweichendes und als solches erkennbares Bild zeigen, unter solchen Umständen als symptomatische Anaemien gelten zu lassen; so stelle ich mich zu den ausnahmsweise vorkommenden Fällen besonders schwerer Karzinomanaemie mit hohem Färbeindex und zu den die akuten Formen und manchmal die Endstadien chronischer Fälle von Leukaemien und von ihnen stammverwandten Krankheitstypen begleitenden schweren Anaemien. Ich halte aber auch bei Krankheiten dieser Art eine Kombination der ursprünglichen Erkrankung mit einer echten Perniziosa, oder umgekehrt die spätere Kombination einer primär aufgetretenen Perniziosa mit einer derartigen Erkrankung für möglich und wohl auch für diagnostizierbar, wenigstens mit Wahrscheinlichkeit — denn volle Sicherheit wird ja selbst die anatomische und histologische Untersuchung nicht zu bringen vermögen, solange wir die Perniziosa-Ätiologie nicht kennen. Bezüglich der Kombination von perniziöser Anaemie mit beginnendem Karzinom ver-

weise ich auf die schon früher beschriebenen Fälle von Israel, v. Noorden und von Lazarus; ich selbst habe etwas Derartiges zu sehen nie Gelegenheit gehabt.

Die schweren Anaemien bei akuten Formen der Leukaemien und der verwandten Krankheitstypen haben zwar regelmäßig einen hohen Färbeindex und erreichen sehr schwere Grade, sind auch anscheinend zumeist haemolytischer Natur, trotzdem aber morphologisch von der Perniziosa geradezu leicht zu unterscheiden. Einmal jedoch habe ich, wie ebenfalls bereits mitgeteilt wurde, bei einer chronischen, kleinzelligen lymphatischen Leukaemie ein geradezu vollentwickeltes Perniziosabild gesehen — das einzige Mal, daß ein solcher Befund überhaupt, soweit die Literatur Aufschluß gibt, beobachtet wurde. Dieser Fall hatte auch das typische Kolorit und das ganze klinische Gehaben einer Perniziosa und würde bei Fehlen der allgemeinen Drüsenschwellungen und der Lymphaemie unfehlbar als solche diagnostiziert worden sein. Da alle Mitteilungen sonstiger Beobachter und meine eigenen sehr ausgedehnten diesbezüglichen Erfahrungen diesen Fall als ein Unikum erscheinen lassen, muß ich ihn bis auf weiteres als eine Komplikation von perniziöser Anaemie mit chronisch-lymphatischer Leukaemie (oder umgekehrt) betrachten, obwohl ich die Möglichkeit, daß die lymphatische Leukaemie etwa in gleicher Weise wie sonst öfters eine Lues oder der Bothriozephalus latus einen «ätiologischen Teilfaktor» der Perniziosa dargestellt habe, gar nicht ausschließen kann. Ich vermag aber über diesen Fall weiter überhaupt nicht zu debattieren, da ich die Kranke nur ein einziges Mal sah (ich wurde von Hofrat v. Neusser vor 12 Jahren um eine Blutuntersuchung bei ihr gebeten) und weder über die Entwicklung ihrer Krankheit noch über den Verlauf irgend etwas Näheres weiß. — Auf einer der Tafeln finden Sie einen Ausschnitt eines von ihr stammenden Blutpräparates wiedergegeben und können sich durch dieses Bild insbesondere von dem hohen Färbeindex, von der imponierenden Megalozytose und dem Vorhandensein typischer perniziosamäßig abgearteter Megaloblasten überzeugen.* Die Frau hatte 322.000 Leukozyten im mm³ und darunter mehr als 98% Lymphozyten — über eine Bestimmung der Erythrozytenzahl oder des Haemoglobingehaltes verfüge ich leider nicht.

Die jetzt besprochenen sind meines Erachtens auch die einzigen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, welche sich bei Bestehen eines entwickelten Blutbildes perniziöser Anaemie ergeben können. Sonst gehört diese Erkrankung eben durch die unverkennbare Charakteristik des Blutbefundes zu den leichtest diagnostizierbaren Erkrankungen — vorausgesetzt, daß der untersuchende Arzt über die entsprechende haematologische Schulung verfügt.

VI. Prognose der perniziösen Anaemie.

Auch über die Prognose der perniziösen Anaemie habe ich mich schon früher ausgesprochen, so daß hier ein kurzer Hinweis auf das bereits Gesagte genügen wird. Die Unstimmigkeiten unter den verschiedenen Autoren rühren zum größten Teile daher, daß eben der Name «perniziöse Anaemie» nicht von allen im gleichen Sinne gebraucht wird. Faßt man den Begriff so, wie ich es getan habe, so muß man sagen, daß nach den bisherigen Beobachtungen die Erkrankung in den durchaus kryptogenetischen Formen als unheilbar anzusprechen ist, wenigstens im praktischen Sinne. Der Umstand aber, daß es wiederholt gelungen ist, Perniziosafälle mit bekanntem ätiologischem Teilfaktor durch Bekämpfung dieses Faktors zur Heilung zu bringen, also Fälle von Perniziosa bei Bothriozephaluserkrankung, bei Lues, während der Schwangerschaft — dieser Umstand läßt doch wenigstens theoretisch die Möglichkeit offen, daß ausnahmsweise einmal auch ein durchaus kryptogenetischer Fall zur Heilung kommen könne, sei es spontan, sei es, daß durch die Behandlung unbewußt in das Gefüge der unbekannten komplexen Schädlichkeit Bresche gelegt wird.

Vielleicht liegt auch bereits irgendwo in der Literatur versteckt ein solcher Fall vor, ohne daß heute irgend jemand einen zwingenden Beweis für die Richtigkeit der Sache zu führen vermöchte. Vielleicht ist wenigstens die neueste Mitteilung v. Dieballas*) über eine hiehergehörige Beobachtung als beweiskräftig anzuerkennen. Der Autor berichtet über das Schicksal eines Mannes, den er 13 Jahre vor seinem Tode mit einer anscheinend typischen Perniziosa (allerdings ohne Erythroblasten) in Behandlung hatte, dessen Erkrankung damals heilte und der dann durch

*) Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 31 (erste Beobachtung) und Bd. 71.

mehr als 12 Jahre vom gleichen Autor ständig in Bezug auf das Blutbild kontrolliert werden konnte; der Blutbefund war stets ein normaler. Dann erkrankte der Patient an einer tuberkulösen Bauchfellentzündung und starb. Die Blutuntersuchung während dieser Todeskrankheit ergab: R. — 3,080.000, Hb. 75 % und W. — 2800, keine morphologischen Abweichungen vom normalen Blutbilde (?). Die Sektion ergab Bauchfelltuberkulose und Miliartuberkulose in Lungen, Leber und Nieren; die histologische Untersuchung deckte keinerlei für perniziöse Anaemie charakteristische Veränderungen auf, es fand sich auch keine Haemosiderose. — Mir fällt nur auf, daß während der Todeskrankheit eine mäßiggradige Anaemie mit einem Färbeindex von 1.25 bestand, ein Befund, wie er doch sonst tuberkulösen Erkrankungen so gar nicht zukommt. Ist also wirklich die Möglichkeit ausgeschlossen, daß es sich um eine allerdings durch eine bisher unerhört lange Reihe von Jahren kompensiert gebliebene, also «latente» Perniziosa gehandelt hat?

Aber, wie gesagt, theoretisch ist die Möglichkeit, daß eine perniziöse Anaemie auch ausnahmsweise einmal zur endgültigen Heilung komme, nicht auszuschließen, nur ist diese Möglichkeit praktisch bislang nie in Rechnung zu ziehen; und deshalb muß die Prognose der Krankheit, wenn auch mit einer kleinen Reserve, noch immer als eine völlig schlechte, letale bezeichnet werden. Gerade deshalb aber muß ich auch nochmals darauf hinweisen, daß die Erkrankung die ausgesprochene Neigung zu Remissionen hat, daß solche auch bis zu völlig normalen Werten von Erythrozyten und Haemoglobin und bis zu völligem subjektivem Wohlbefinden und blühendem Aussehen gehen und eine ganze Reihe von Monaten, ja selbst einige Jahre andauern können. Das sind scheinbare Heilungen, die allerdings gar zu gerne als endgültige angesprochen werden, nicht nur von Laien, sondern oft genug auch von Ärzten. Hüten Sie sich, bitte, davor und rechnen Sie immer damit, daß der schönsten und längsten Remission fast unfehlbar und zumeist ganz unvermittelt ein Rückfall folgt und daß das schließliche Ende des Kampfes der Tod des betroffenen Kranken ist — wenn auch manchmal erst nach einer stattlichen Reihe von Jahren, die zu verlängern Sie als Ärzte vielmals nicht unvermögend sind.

*

VII. Stellungnahme zu Pappenheims Anschauungen über perniziöse Anaemie.

Ehe wir uns nun der Behandlung unserer Krankheit zuwenden, muß ich noch einmal auf die Theorie der perniziösen Anaemie und auf eine Reihe von Fragen, welche mit dieser zusammenhängen, zurückkommen. Ich habe Ihnen nämlich mit voller Absichtlichkeit die Vorlesungen 34 bis 39 so vorgetragen, wie ich sie in der Zeit vom 27. März bis 8. Mai 1911 niedergeschrieben habe; bloß einige Zusätze von neuen eigenen Beobachtungen (Krankheitsgeschichten) und ein paar Literaturnotizen habe ich eingefügt, ohne an dem ganzen theoretischen Bau bis auf stilistische Ausfeilung auch nur das mindeste zu ändern. Was ich also vorgetragen habe, ist geradezu wortwörtlich meine Auffassung vom Frühjahre 1911, und diese stammt nicht etwa erst von jener Zeit her, sondern sie hat sich organisch im Laufe zwölfjähriger eigener Beobachtungen unter Berücksichtigung auch fremder Arbeiten, auf die ja überall Bezug genommen wurde, entwickelt. Das meiste davon kennen die zahlreichen Hörer meiner Kurse schon seit 8—10 Jahren aus meinen damaligen Vorträgen.

Nun ist aber seither in der Zeit vom 2. Mai bis 4. Juli 1911 eine fast endlose Debatte über die perniziöse Anaemie in der Berliner haematologischen Gesellschaft abgeführt worden, über welche das Juliheft des Jahrganges 1911 der Folia haematologica, das mir am 13. August zuging, den ersten und authentischen Bericht bringt. Außerdem hat Pappenheim über unsere Krankheit in der Berliner klinischen Wochenschrift *) und in den Folia haematologica **) geschrieben und, wie er meint, die ganze Lehre von der Perniziosa neu orientiert, wenn nicht gar neu geschaffen.

Es wird also nicht zu vermeiden sein, daß wir uns nun mit den von dieser Seite aufgestellten Anschauungen in aller gebotenen Kürze befassen und auseinandersetzen. Ich kann mich natürlich nur auf die Hauptpunkte einlassen.

Deshalb glaube ich die ganze Erörterung in der Berliner haematologischen Gesellschaft, soweit sie sich auf die kryptogenetische Perniziosa bezieht, mit Ausnahme der Ansichten von Pappenheim, welche in dessen weiteren Veröffentlichungen nur wiederholt und ausgesponnen werden,

*) 1911, Nr. 30.

**) „Prolegomena“ im Zentralorgan, Bd. 12, Heft 2, Oktober 1911.

stillschweigend übergehen zu können; ich empfehle Ihnen aber lebhaft die Lektüre des ausführlichen Berichtes, damit Sie sich ein Bild von der Unklarheit der Begriffe und Vorstellungen machen, die da manchmal zu Tage gekommen sind. Ich hätte namentlich den Anschauungen von Grawitz mit aller Schärfe entgegentreten müssen — aber sein früher Tod schließt mir den Mund. Ich habe die volle Überzeugung, daß dieser Forscher in unbeirrbarer Gewissenhaftigkeit nach der Erkenntnis des Wahren gestrebt hat, wenn er auch vielfach auf Irrwegen wandelte. Das soll uns sein Andenken nicht verdüstern.

Wir haben uns also im wesentlichen nur mit der «neuen» Lehre von Pappenheim zu befassen. Aber, meine Herren, zum ersten ist das meiste an dieser neuen Lehre nicht neu, und was wirklich neu ist, wird meines Erachtens wohl kaum sehr lange bestehen.

Zunächst stellt Pappenheim die These auf, daß zwischen perniziös-anaemischem Blutbilde und «Morbus Biermer» zu unterscheiden sei. Für ersteres ist weder das Vorhandensein von echten Makrozyten, noch die Anisozytose überhaupt, noch das Vorhandensein von Megaloblasten (auch in dem Sinne, in welchem ich das Wort gebrauche), noch Plättchen- und Leukozytenverminderung charakteristisch, sondern ausschließlich die Hyperchromie, oder noch besser gesagt die Hyperchromophilie der roten Blutkörperchen, welche durch eine abnorm starke Färbbarkeit dieser Elemente mit sauren Farbstoffen gekennzeichnet ist und den mikroskopischen Ausdruck des erhöhten Färbeindex darstellt. Diese Hyperchromie ist aber nicht etwa bedingt durch einen erhöhten Gehalt der Erythrozyten an gewöhnlichem, d. h. an Oxyhaemoglobin, sondern durch eine chemische Veränderung des Haemoglobins infolge Einwirkung der anaemisierenden Schädlichkeit. Diese «Abwandlung» des Haemoglobins stellt eine Zwischenstufe zur Methaemoglobinbildung dar, kann sonach zweckmäßig als «Promethaemoglobin» bezeichnet werden und ist durch eine wesentlich stärkere Oxyphilie als das gewöhnliche (Oxy-) Haemoglobin ausgezeichnet. Der erhöhte Färbeindex beruht also nicht auf einem relativen Mehrgehalte an Haemoglobin, sondern auf einer außergewöhnlich starken Färbbarkeit des vorhandenen Haemoglobinkörpers; daher ist auch der Name

Hyperchromophilie kennzeichnender als der Name Hyperchromie. — Die supponierte Abartung des Blutfarbstoffes ist also ein degeneratives, chromotoxisches Symptom, nicht ein regeneratives. Die hyperchromen Erythrozyten werden nicht als solche bereits aus dem Markgewebe ausgeschwemmt, sondern sie entstehen im Kreislaufe durch direkte Einwirkung der anaemisierenden Schädlichkeit auf ihr Haemoglobin. Dabei können sie auch quellen — die hyperchromen Makrozyten sind also nicht Abkömmlinge von hyperchromen Megaloblasten; die Megaloblasten sind vielmehr regelmäßig haemoglobinarm, und hyperchrom sind in der Peripherie auch Normozyten und Mikrozyten, welche letzteren allerdings als ausgetretene oder abgeschnürte «haemoglobinaemische Innenkörper» angesprochen werden.

Das hyperchrome perniziös-anaemische Blutbild kommt nicht nur dem Morbus Biermer zu, sondern es findet sich vielfach auch bei symptomatischen Anaemien, so bei Bothriozephalus-, perniziöser Lues- und Schwangerschaftsanaemie, bei Leukaemien und Leukanaemien sowie Karzinomen. Auf der anderen Seite braucht der Morbus Biermer n i c h t i m m e r mit einem hyperchrom-anaemischen Erythrozytenbilde einherzugehen, sondern er kann auch ein gewöhnliches hypochromes erythrolytisches Blutbild darbieten, wie die Mehrzahl der symptomatischen Anaemien. Megaloblasten kommen als akzidentelle Begleiterscheinung regenerativer Natur bei beiderlei Erythrozytenbildern vor.

Einen direkten Beweis für die «pathologische Abwandlung» des Haemoglobins bei Vorhandensein des hyperchromanaemischen Erythrozytenbildes vermag P a p p e n h e i m nicht zu erbringen. Er kann bezüglich einer solchen Möglichkeit nur auf ein Analogon bei der vollwertigen Methaemoglobinbildung hinweisen. Wenn man zu der einen von zwei genau gleichen Proben einer Erythrozytenaufschwemmung eine Spur von Hydroxylaminlösung setzt und zu der anderen eine gleichgroße Menge von physiologischer Kochsalzlösung, so wird die erstere Probe sattbraun gefärbt infolge Methaemoglobinbildung; macht man nun von beiden Proben eine Haemoglobinbestimmung nach Sahli, so gibt die erstere Probe annähernd den doppelten Wert wie die zweite, und färbt man je ein Ausstrichpräparat von beiden Proben, so sind die Erythrozyten der ersten dunkler gefärbt als die der zweiten.

Aber hier handelt es sich um Methaemoglobin, während vom Blute bei der perniziösen Anaemie, wie Pappenheim selbst anführt, der Beweis erbracht wurde, daß es sich nicht um Methaemoglobin handeln könne. Deshalb eben nimmt er eine Übergangstufe von Haemoglobin zu Methaemoglobin an, die mit letzterem bereits die Hyperchromophilie gemeinsam hat.

Das sind kurz zusammengefaßt die Angelpunkte der Lehre von Pappenheim und das Neue an ihr. Denn wenn Pappenheim meinen sollte, daß er die toxisch-erythrolytische Natur der Perniziosa entdeckt hat, so befindet er sich, wie Sie schon aus der geschichtlichen Einleitung unseres Themas in der 34. Vorlesung mit voller Klarheit entnehmen können, in einem argen Irrtume. Ebenso, wenn er meinen sollte, daß wir ihm die Kenntnis dessen verdanken, daß vergrößerte Erythrozyten und Megaloblasten auch anderswo als bei perniziöser Anaemie vorkommen; und ebenso, wenn er meinen sollte, daß wir erst durch ihn erfahren haben, toxisch-haemolytische Anaemien kommen auch rein symptomatisch bei wohlcharakterisierten anderen Krankheiten vor. Wenn Pappenheim weiters mit Emphase die ursprüngliche Lehre Ehrlichs von der primär-myelopathischen Natur der Perniziosa und von der ätiologischen Bedeutung der megaloblastischen Umwandlung im Markgewebe angreift, so rennt er seit vielen Jahren offenstehende Türen ein. Über alle diese Dinge herrscht bei den Fachleuten, von ganz vereinzelten Ausnahmen abgesehen, längst volle Klarheit, und es wäre geradezu unbegreiflich, wenn Pappenheim nicht auch im klaren über sie wäre. Diese Fragen sind auch durchwegs in den bisherigen Vorlesungen bereits ausführlich abgehandelt. Pappenheims «Lehre» hat an meinen diesbezüglichen Anschauungen nicht das mindeste geändert und ich brauche deshalb auf diese Fragen nicht mehr einzugehen.

Auch die Behauptung, daß man zwischen perniziös-anaemischem Blutbilde und Morbus Biermer unterscheiden müsse, ist nicht neu und rührt nicht von Pappenheim her. Trotzdem glaube ich auf diese Frage, die ja früher bereits erörtert wurde, wegen ihrer prinzipiellen Wichtigkeit noch einmal eingehen zu sollen. Meiner Anschauung und dem Wortlaute nach kann man von einem perniziös-

anaemischen Blutbilde nur dann sprechen, wenn das Blut eben alle Charaktere aufweist, welche der Erkrankung zukommen, die man als perniziöse Anaemie bezeichnet. Alles andere ist Willkür und nur geeignet, beschämende Verwirrung zu stiften, wie sie eben bereits vielfach herrscht, weil man die in Frage stehende Bezeichnung in mehr oder minder willkürlicher Weise bereits vielfach für Blutbilder angewendet hat, welche mit dem Bilde der Perniziosa nur einzelne besonders in die Augen springende Eigenschaften gemein haben. Und als Blutbild der Perniziosa kann und darf man nicht das bezeichnen, was man einmal als charakteristisch angesehen hat, sondern nur das, was wir heute als solches anzusehen berechtigt sind. Das ist aber, wie ich oben ausführlich begründend auseinandersetzte, nur das Blutbild in seiner Gesamtheit und nicht irgend ein Teilbild des Ganzen; denn es gibt keinen Einzelbefund, welcher an sich allein für die Perniziosa charakteristisch wäre. Das Blutbild der Perniziosa als ganzes aber kommt eben nur bei der Perniziosa vor, und auch bei dieser nicht in allen Krankheitstadien in charakteristischer Gänze; z. B. nicht während weitgehender Remissionen oder während terminaler Stadien der Markerschöpfung. Denn das typische Perniziosabild ist das Ergebnis der Wechselwirkung einer jedenfalls eigenartigen erythrotoxischen Schädlichkeit und der auf ihre Einwirkung hin erfolgenden, in ihrer Gänze spezifischen Abwehrreaktion des Markgewebes.

Es gibt auf der anderen Seite erythrotoxisch-haemolytisch wirkende Schädlichkeiten, welche ebenfalls eine lebhafte Abwehrreaktion des Markgewebes auslösen, wobei aber doch das als Produkt beider Faktoren resultierende Blutbild (und Markbild) in wesentlichen Zügen von dem Bilde der typischen Perniziosa abweicht, mag es auch manche Charaktere, z. B. den erhöhten Färbeindex, mit ihm gemein haben. Ich schließe daraus auf eine Verschiedenheit der in diesen Fällen wirksamen Schädlichkeit von der Schädlichkeit der typischen Perniziosa. Solche Blutbilder kann ich also, und ich meine, sie darf auch ein anderer nicht als perniziösanaemisch bezeichnen. Deshalb habe ich die allgemeinere Bezeichnung «haemolytische Anaemien» für jene Krankheitsbilder gewählt, deren beherrschende Grundveränderung in einer erythrotoxisch-haemolytischen Schädigung des kreisenden Blutes und des Markgewebes zu sehen ist; die typische

Perniziosa, der Morbus Biermer, ist nur ein Glied dieser Reihe, wenn auch das bedeutungsvollste und häufigste. Erythrotoxisch-haemolytische Anaemien ohne das typische Blutbild der Perniziosa kommen allerdings auch symptomatisch bei wohlcharakterisierten Allgemein- und Organerkrankungen vor; man kann also sehr wohl von symptomatischer haemolytischer Anaemie, nicht aber von symptomatischer Perniziosa sprechen.

Endlich gibt es haemolytische Anaemien, bei welchen eine Abwehrreaktion des Markgewebes auf den toxisch vermehrten Erythrozytenverbrauch nicht erfolgt oder kaum angedeutet ist. Auch diese Krankheitsformen werden aus eben diesem Grunde das vollentwickelte Blutbild einer Perniziosa nicht darbieten können, wohl aber einzelne Züge davon. Es ist sogar möglich, daß die gleiche Schädlichkeit, welche bei erfolgender Markreaktion das Blutbild der Perniziosa erzeugt, einwirken kann, ohne eine Markreaktion auszulösen: dann wird natürlich trotz gleicher Ätiologie ebenfalls nicht das Blutbild der Perniziosa entstehen. Es ist also möglich, daß ich bei meiner Einteilung der haemolytischen Anaemien ätiologisch gleichartige Prozesse einem Symptom zuliebe auseinanderreiße. Diese Schwäche meiner Einteilung habe ich bereits mehrfach hervorgehoben und ich weise nochmals ausdrücklich auf sie hin: sie ist einzig darin begründet, daß wir die Ätiologie der Perniziosa und der anderen nichtsymptomatischen haemolytischen Anaemien nicht kennen. Ich werde der erste sein, welcher meine eigene, ausdrücklich als provisorisch bezeichnete Einteilung umstößt, sobald es möglich ist, eine ätiologische Gruppierung durchzuführen. Allerdings fehlt es mir schon derzeit nicht an Gründen für die Annahme, daß die haemolytischen Anaemien ohne Markreaktion von jenen mit vorhandener Reaktion ätiologisch zu trennen seien.

Ich glaube, daß die vorstehenden Erörterungen ausreichend sind als Begründung für den Ausspruch, daß perniziös-anaemisches Blutbild und die Krankheit perniziöse Anaemie nicht voneinander zu trennen und zu unterscheiden sind, daß vielmehr das perniziös-anaemische Blutbild ein Kennzeichen ausschließlich der Krankheit perniziöse Anaemie darstellt. Naturgemäß entspricht dabei die Krankheit perniziöse Anaemie nicht mehr ganz und restlos dem, was

Biermer so benannte, denn wir sind ja doch, gottlob, in der Erkenntnis der kryptogenetischen schweren Anaemien um ein gutes Stück weiter als vor 40 Jahren. Wohl aber entspricht die Abgrenzung in meiner Fassung dem, was man heute ohne jeden Vorbehalt als Perniziosa zu bezeichnen berechtigt ist.

Nach Klarstellung meiner Auffassung von diesem Punkte wenden wird uns nunmehr zu der einzigen wirklich neuen Behauptung Pappenheims, welche dahin geht, daß der über die Norm erhöhte Färbeindex bei den erythro-toxisch-haemolytischen Anaemien nicht auf einem durchschnittlichen Mehrgehalte der Erythrozyten an normalem Haemoglobin, sondern auf dem nicht gesteigerten Gehalte an einem nur stärker färbbaren «Abwandlungsprodukte» des Haemoglobins beruht, das eine Übergangstufe zum Methaemoglobin darstellt und als Promethaemoglobin oder Methaemoglobinogen bezeichnet werden kann.

Diese Behauptung hat für den ersten Augenblick etwas Packendes. Aber wenn die erste Verblüffung geschwunden ist und die nüchterne Überlegung in ihr Recht tritt, will es nicht recht klappen mit der Sache. Pappenheim ist sich offenkundig selbst durchaus nicht klar darüber, welche Eigenschaften er diesem supponierten Promethaemoglobin zuerkennen soll. Denn einmal spricht er davon, daß es durch die größere Affinität zu sauren Farbstoffen vor dem gewöhnlichen Haemoglobin ausgezeichnet sei, daß man also eigentlich nicht von einer Hyperchromie, sondern von einer Hyperchromophilie sprechen müsse — dann wird es ihm aber bewußt, daß ja auch die Haemometer bei der Perniziosa einen erhöhten Haemoglobingehalt angeben, wobei doch saure Farbstoffe nicht in Betracht kommen, und er muß deshalb dem Promethaemoglobin auch die Eigenschaft zuerkennen, erhöhte Sahliwerte zu liefern, wobei er sich auf eine gleiche Eigenschaft des vollwertigen Methaemoglobins beruft.

Ich muß da zunächst feststellen, daß es völlig unzulässig und unrichtig ist, nur von einer Hyperchromophilie im Sinne Pappenheims zu sprechen. Die Erythrozyten der Perniziosa und anderer haemolytischer Anaemien haben nicht nur in gefärbtem Zustande eine abnorm starke Haemoglobinfärbung, sondern ganz genau ebensogut und in eben so hohem Grade im ganz frischen Bluttropfen (Nativ-

präparat) und im Erythrozyten-Zählpräparate mit Hayemscher Flüssigkeit. Wer solche Präparate mit nur einigermaßen offenen Augen ansieht, kann sofort die Erhöhung des Färbeindex mit Sicherheit diagnostizieren; die Zellen sind deutlich satter gelbgrünlich gefärbt und heben sich in einer selbst bei normalem Blute unerhörten plastischen Schärfe und Reinheit von der umgebenden Flüssigkeit (Plasma oder Hayem) ab. Eine erhöhte Oxyphilie ist also einmal ganz gewiß nicht die Ursache des erhöhten Färbeindex, es handelt sich zweifellos um eine echte «Hyperchromie».

Ist diese nun durch einen Mehrgehalt an gewöhnlichem Haemoglobin bedingt, wie wir es bisher ausnahmslos angenommen haben, oder aber, wie Pappenheim jetzt meint, durch einen nicht über die Norm gesteigerten Gehalt an einer färbungstärkeren Haemoglobinabart?

Ich glaube, nicht wir Vertreter der bisher gültigen Anschauung haben einen Beweis für deren Richtigkeit anzutreten, sondern der Neuerer hat seine umstürzende Hypothese zu beweisen oder wenigstens die Unrichtigkeit der bisherigen Deutung darzutun. Pappenheim hat bisher keines von beidem getan, sondern er hat einfach eine neue Hypothese aufgestellt und diese — wie Schridde von seinem Vorgehen bei einem anderen Anlasse treffend sagt — durch eine andere Hypothese gestützt, nämlich durch die Analogisierung mit der Eigenschaft des Methaemoglobins, bei gleicher Menge höhere Sahliwerte zu geben als gewöhnliches Haemoglobin.

Ich muß nun gestehen, daß ich mir vorläufig die eben angeführte Eigenschaft des Methaemoglobins nicht erklären kann, speziell bezüglich des Sahli nicht, wenn schon bezüglich anderer Haemometer, z. B. des Fleischl-Miescher. Ich bin allerdings kein Chemiker und mein Denken kann daher in dieser Richtung leicht unrichtig sein. Das Methaemoglobin enthält doch genau soviel Haematin wie das Oxyhaemoglobin, und wenn bei Anstellung einer Sahliprobe alles Methaemoglobin ebenso wie das gewöhnliche Haemoglobin in salzsaures Haematin umgewandelt wird, so muß bei gleichgroßem Gehalte eben auch ein gleichgroßer Sahliwert herauskommen, ob die Probe nun Oxy- oder Methaemoglobin enthielt. — Man müßte also nur annehmen, daß durch die $^1/_{10}$-Normalsalzsäure zwar das gewöhnliche Haemoglobin in salzsaures Hae-

matin umgewandelt wird, nicht aber das Methaemoglobin. oder dieses wenigstens nur zum Teile, und daß das Methaemoglobin, das an sich braun ist, viel stärker, aber im gleichen Tone färbt wie salzsaures Haematin. Ich habe leider noch nicht Zeit und Gelegenheit gefunden, diese Frage zu prüfen. die sich ja mit Hilfe eines guten Spektralapparates lösen lassen müßte. — Vermag aber die $^1/_{10}$-Normalsalzsäure das Methaemoglobin in salzsaures Haematin restlos umzuwandeln, dann muß dem Methaemoglobin-Sahliversuche eine grobe Fehlerquelle anhaften und er ist für jederlei Beweisführung unbrauchbar.

Das gleiche muß natürlich auch von dem fraglichen Promethaemoglobin gelten. Nur ist dieses vor allem einmal nicht braun, sondern es muß in dünner Schichte (Blutausstrich) gelb wie gewöhnliches Haemoglobin sein und muß in dicker Schichte rot erscheinen; denn das Blut der Perniziosa verhält sich so. — Beim Sahliversuche wird aber das Perniziosablut braun wie jedes andere Blut, das vermeintliche Promethaemoglobin muß also in salzsaures Haematin umgewandelt werden: und da ein bestimmtes Quantum Promethaemoglobin ebensoviel Haematin enthalten muß wie das gleiche Quantum Oxyhaemoglobin, so muß es auch unweigerlich die gleiche Menge salzsaures Haematin liefern. Das Blut der Perniziosa aber liefert einen erhöhten Färbeindex, folglich muß es mehr Haematin enthalten als normales Blut, folglich mehr Haemoglobin, sei dieses nun Oxyhaemoglobin oder Pappenheim-Haemoglobin.

Es ist sonach logischermaßen geradezu ausgeschlossen. daß die erhöhte Färbekraft des Perniziosablutes durch eine abnorm färbungstarke Haemoglobinabart bedingt ist, sie ist vielmehr bedingt durch einen Mehrgehalt an Haemoglobin überhaupt. Der Methaemoglobin-Sahliversuch beweist absolut gar nichts in dem von Pappenheim gewollten Sinne, er ist zur Stütze der Promethaemoglobin-Hypothese unbrauchbar. Und doch ist er die einzige Scheinstütze für Pappenheims Hypothese gewesen.

Durch diese rein logische Gedankenfolge ist es nun wohl bereits erwiesen, daß die Promethaemoglobin-Hypothese nicht geeignet ist, uns den erhöhten Färbeindex des Perniziosablutes aufzuklären, und die weitere Folge davon

ist, daß sie keine Existenzberechtigung hat und daß ihr Substrat offenkundig nicht existiert, außer in Pappenheims Phantasie.

Um diesen letzten Schluß ziehen zu können, muß ich allerdings auch noch dartun, daß die bisherige Annahme eines tatsächlich gesteigerten durchschnittlichen Haemoglobingehaltes der Perniziosa-Erythrozyten den Befunden bei dieser Erkrankung nirgends widerspricht. Wir haben den erhöhten Färbeindex so erklärt, daß das kompensatorisch übermäßig funktionierende Markgewebe abnorm haemoglobinreiche Erythrozyten bildet, weil der Organismus einesteils sie braucht und weil andernteils im Überflusse Material für die Haemoglobinbildung vorhanden ist, da ja innerhalb des Organismus Blut in abnormem Ausmaße zerstört und dessen eisenhaltiger Bestandteil zurückgehalten wird und zur Haemoglobinneubildung verwendet werden kann.

Diese Annahme ist durch eine ganze Reihe von Befunden gestützt. Ich habe schon erwähnt, daß man sich namentlich an Markausstrichen leicht davon überzeugen kann, daß bei der Perniziosa regelmäßig ein beträchtlicher Teil der Normoblasten auffällig groß und satt färbbar erscheint — genau so wie die Megalozyten des kreisenden Blutes, welche ich als die direkten Abkömmlinge dieser Elemente anspreche. Wir machen weiter regelmäßig die Erfahrung, daß der Färbeindex bei der Perniziosa seine auffällige Höhe nur solange behält, als die Erythrozytenzahl beträchtlich unter der Norm steht. Steigt sie bei einer weitgehenden Remission bis nahe an die Norm oder bis zu dieser empor, so sinkt auch der Färbeindex wieder zur Norm oder selbst etwas unter diese herab — ein solches Übermaß an Haemoglobin-Rohmaterial hat offenbar der Organismus nicht aufgestapelt, um in kurzer Zeit viele Billionen von Erythrozyten mit übernormalem Haemoglobingehalte auszustatten — seine Überschüsse sind aufgebraucht. Bei experimentellen Blutgiftanaemien hat man ja das direkt histologisch nachweisen können (s. o.); tötete man die Tiere auf der Höhe der Anaemie, so war starke Haemosiderose vorhanden, tötete man sie erst nach weit vorgeschrittener Regeneration, so war sie gering oder fehlte ganz. — Anzuführen wäre hier auch noch die Tatsache, daß bei akut tödlich endigender haemolytischer Anaemie der Färbeindex nicht erhöht ist (eigene Beobachtung).

Die alte Lehre, daß der erhöhte Färbeindex des Perniziosablutes auf einem erhöhten relativen Haemoglobingehalte beruht, ist also vollauf begründet und bleibt zu Recht bestehen; es ist auch sicher, daß die Erythrozyten bereits vom Markgewebe übernormal haemoglobinhaltig geliefert werden und nicht erst im Kreislaufe, wie Pappenheim annimmt, durch toxische Haemoglobinabartung hyperchrom gemacht und z. T. durch Quellung vergrößert werden. Die Pappenheim'sche Promethaemoglobin-Hypothese vermag die erhöhte Färbekraft des Perniziosablutes nicht zu erklären, und für die Existenz eines Promethaemoglobins ist auch nicht der Schatten eines Beweises erbracht worden. Die ganze diesbezügliche Lehre von Pappenheim ist also eine willkürliche Neuerung ohne jede innere Notwendigkeit und ohne Begründung — und diese Art, neue Lehren aufzustellen, muß im Interesse unserer Wissenschaft, um mich eines Pappenheim'schen Ausdruckes zu bedienen, nach Gebühr niedriger gehängt werden.

Das ist mein wohlüberlegtes und wohlbegründetes Urteil über die neue Perniziosalehre von Pappenheim. Ich glaube, meine Herren, Sie werden es mir nicht übel nehmen, wenn ich ihr zuliebe kein Wort an dem ändere, was ich Ihnen früher als meine Anschauung über die behandelten Fragen vorgetragen habe.

40. Vorlesung.

(VII. Behandlung der perniziösen Anaemie.)

Und nun gehen wir zur Behandlung unserer Krankheit über!

Wir müssen die einzelnen therapeutischen Maßnahmen nach verschiedenen Gesichtspunkten ordnen. Zunächst haben wir ja überall die Aufgabe, der k a u s a l e n I n d i k a t i o n zu genügen. Das ist aber bei einer Erkrankung, deren Ätiologie wir nicht kennen, beinahe oder ganz unmöglich, und das «beinahe» kann ich auch nur deshalb sagen, weil es ja auf empirischem Wege gelingen kann, ein kausal wirksames Heilmittel selbst bei unbekannter Schädlichkeit zu finden.

I. Kausale Behandlung erkannter ätiologischer Teilfaktoren,

Bei der Perniziosa können wir wenigstens in einigen, allerdings seltenen Fällen eine wenigstens z u m T e i l e sicher ätiologische Therapie einschlagen, dann nämlich, wenn es sich um eine Erkrankung mit bekanntem, ätiologischem Teilfaktor handelt. Aber diese seltenen Fälle sind auch rasch besprochen.

a) bei Bothriozephalusinfektion,

Handelt es sich um eine Perniziosa bei bestehendem Parasitismus des breiten Bandwurmes, so wird die Abtreibung dieses Wurmes in der hiefür als wirksam erkannten Weise unsere erste Aufgabe sein. Wir wissen aber auch, daß mitunter trotz der erfolgten Wurmabtreibung die Krankheit selbst nicht mehr zum Schwinden zu bringen ist, sondern gewissermaßen selbständig geworden weiterschreitet und weiterverläuft wie eine von vorneherein kryptogenetische Perniziosa. In einem solchen Falle wird man also weiterhin so zu behandeln haben wie eben sonst bei dieser Form unserer Krankheit.

b) bei Gravidität u. bei Syphilis. — Salvarsan?

Das gleiche gilt mutatis mutandis für die durch Syphilis oder für die durch Gravidität ausgelöste Perniziosa. Spezifische Be-

handlung der Syphilis in einer als rasch und möglichst sicher wirksam anerkannten Weise, in schwersten Fällen von perniziöser Schwangerschaftsanaemie auch Beendigung der Schwangerschaft durch künstliche Frühgeburt werden also die ersten zu ergreifenden kausal-therapeutischen Maßnahmen darstellen.

Ob bei der Syphilisbehandlung der Anwendung des Ehrlichschen Heilmittels, des Salvarsans, eine Bevorzugung vor einer Quecksilberkur eingeräumt werden darf, ist eine heute noch dennoch offene Frage, welche sich erst wird entscheiden lassen, sobald die Akten über dieses Mittel überhaupt werden einigermaßen geschlossen sein. Vorläufig wissen wir nur, daß es allerdings imstande ist, die Erscheinungen der Syphilis ebensogut und manchmal rascher zum Schwinden zu bringen wie eine energische Quecksilberbehandlung, aber es wäre dennoch verfrüht, in dem Mittel etwas dem Quecksilber durchaus Überlegenes zu sehen. Die ursprünglich erwarteten Dauerheilungen haben sich als nicht tatsächlich erwiesen, von einer Therapia sterilisans magna kann heute auch der Optimist kaum mehr sprechen und die Meinung, daß es sich um ein harmloses Mittel handle, hat schon jetzt viele und gewichtige Einschränkungen erfahren. Die subkutane bezw. intramuskuläre Verabreichung scheint ja in Bezug auf eine allgemeine Schädigung am ungefährlichsten zu sein, verursacht aber stets Infiltrate an der Injektionstelle und häufig auch tiefgreifende Nekrosen und Abszedierungen daselbst. Sie setzt ein Depot von Arsenverbindung, das auch nach Monaten noch nicht aufgebraucht ist; man weiß also niemals, wieviel von dem eingespritzten Mittel wirklich im gegebenen Augenblicke bereits zur Resorption und zur Wirkung gelangt ist. Die intravenöse Einspritzung vermeidet allerdings die lokale Schädigung und die Depotbildung, hat aber dafür ein viel höheres Gefahrenprozent bezüglich allgemeiner Schädigungen, und ich würde mich vorläufig nur in verzweifelten Fällen entschließen, gerade bei einer Perniziosa einen Versuch damit zu machen. Könnte man mit der Zeit auf Grund diesbezüglicher Erfahrungen die Gefährlichkeit dieser Anwendungsart als minimal ansprechen, so würde ich sie allerdings ihrer besonders raschen Wirksamkeit halber und wohl auch mit dem Nebengedanken, daß da doch zugleich auch in anderer Hinsicht die Arsenwirkung nutzbringend sein könnte, der Quecksilberbehandlung bei Fällen mit perniziöser Anaemie vorziehen müssen. — Aber

diese Frage ist heute, wie gesagt, noch nicht spruchreif. Es liegt bisher noch kein Fall von echter, durch Lues ausgelöster Perniziosa vor, der mit Salvarsan behandelt worden wäre; wohl aber hat Leede*) bei einer sehr schweren luetischen Anaemie, die nicht als perniziös bezeichnet werden kann, von intramuskulären Salvarsaninjektionen sehr günstigen Erfolg gesehen. — Bei kryptogenetischer Perniziosa hatte ihn das Mittel völlig im Stiche gelassen, ja es schien eher ungünstig zu wirken. Es wird also jedenfalls Vorsicht damit am Platze sein, wenn man der ätiologischen Bedeutung der Lues nicht völlig sicher ist.

Ich muß übrigens gleich Naegeli vor dem Gebrauch einer jeden antiluetischen Behandlung warnen in Fällen, bei denen die Vorgeschichte vielleicht Anhaltspunkte für eine ehemals bestandene, oder die positive Wassermannsche Reaktion Anhaltspunkte für eine noch nicht endgültig verschwundene Lues gibt, während klinisch kein Befund für eine aktive Lues zu erheben ist. Denn natürlich kann sich eine perniziöse Anaemie bei einem luetisch infizierten Menschen auch ohne Beteiligung der Lues an der Krankheitsentstehung entwickeln, und das dürfte sogar die herrschende Regel sein. In solchen Fällen aber vermag eine antiluetische Behandlung nicht nur nicht zu nützen, sondern sie kann direkt schädigen und zu einem rascheren Fortschreiten der Krankheit, wenigstens dem äußeren Anscheine nach, den Anstoß geben. Es ist daher mit der Indikationstellung zu derartigem Eingreifen sehr strenge vorzugehen, und bei jedem Behandlungsversuche ist die strengste und häufige Blutkontrolle und Aussetzen der Behandlung bei ersichtlichem Fortschreiten der Anaemie als unerläßlich zu fordern.

In jedem Falle müßte weiterhin, da wir ja mit der bisher diskutierten Behandlung nicht die ätiologische Gesamtschädigung beseitigt haben, bei allen jetzt besprochenen Fällen im Anschlusse an die kausale Behandlung oder schon neben ihr die sonstige, der indicatio morbi et symptomatica entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

II. Behandlung der kryptogenetischen Krankheitsformen.

Bei den kryptogenetischen Formen unserer Krankheit aber bleibt die Erfüllung der beiden letztgenannten Indikationen unsere einzige therapeutische Aufgabe, die sich jedoch

*) Münchener mediz. Wochenschr., 1911, Nr. 22.

wieder in eine ganze Reihe von Maßnahmen verschiedener Art und Bedeutung gliedert.

An erster Stelle verdient da wohl das durch den jeweiligen Krankheitszustand diktierte Allgemein-Regime und die von Grawitz allerdings als kausal betrachtete spezielle Behandlung der Störungen und Erscheinungen von seiten des Verdauungstraktes hervorgehoben und besprochen zu werden. Erst dann will ich mich der medikamentösen Behandlung und jenen Maßnahmen zuwenden, durch welche man im besonderen auf die Anaemie einzuwirken bestrebt ist; und ganz zuletzt kämen erst die zur Bekämpfung anderer Krankheitsäußerungen in Verwendung gezogenen Behandlungsverfahren.

1. Allgemein-Regime.

Das Allgemein-Regime hängt ganz von dem Krankheitstadium und der Schwere des augenblicklichen Allgemeinzustandes ab. Immer aber ist, selbst bei beginnender Erkrankung und bei weitgehenden Besserungen, eine ganz besondere Sorgfalt in Bezug auf die körperliche Schonung und auf die einzuhaltende Ernährungsweise geboten. —

a) Körperruhe.

Ich würde da in ersterer Hinsicht die gleichen Grundsätze aufstellen wie bei der Chlorose. Jeder schwer Kranke gehört ins Bett. Wenn die lokalen Verhältnisse, die Jahreszeit und Witterungslage es gestatten, so ist es gewiß sehr angezeigt, sein Ruhebett tagsüber in die frische Luft, etwa in einen trockenen Garten zu verlegen; aber das darf für den Kranken mit keinerlei Strapazen verbunden sein. Er muß, ohne selbst mitzuwirken, liegend transportiert werden; wenn das so nicht geht, so verzichten wir lieber auf das Freie und sorgen nur für ein lichtes, luftiges Krankenzimmer. Kurreisen in Badeorte sind unter solchen Umständen ein unverzeihlicher Frevel. Handelt es sich um arme Leute, welche daheim nicht über die nötigen Räume und namentlich nicht über die nötigen Pflege- und Ernährungsbehelfe verfügen, so ist die Spitalspflege vorzuziehen, für wohlhabende Kranke, welchen es daheim auch an Ruhe und Pflege gebricht, ein geschlossenes, gutes Sanatorium, wo ihnen eine Liegehalle oder ein Liegebalkon sowie tadellose Verpflegung und Wartung zur Verfügung stehen.

b) Psychische Ruhe.

Ich möchte aber nicht nur auf das möglichste körperliche Wohlversorgtsein Gewicht legen, sondern ebenso auf die Fernhaltung von bedrückenden oder aufregenden Einflüssen auf die Psyche. Ich habe wiederholt

den Eindruck nicht abwehren können, daß Sorge und Gram oder Kränkung einen ganz besonders ungünstigen Einfluß auf das Fortschreiten oder vielleicht sogar auf das Entstehen der Krankheit auszuüben vermögen, offenbar infolge Herabstimmung der vitalen Energie und Widerstandskraft des Organismus. Deshalb soll der Kranke auch in dieser Hinsicht der Ruhe und eines möglichst ungestörten seelischen Gleichgewichtes teilhaftig werden, und eben deshalb ist in einer Reihe von Fällen gerade auch bei wohlbemittelten Kranken die Entfernung aus dem häuslichen Milieu, das immer seine Sorgen, seine Aufregungen und seine Unruhe in sich schließt, von großem Vorteil — aber wie gesagt, nicht in Form einer anstrengenden und nutzlosen Badereise, sondern in Form der Unterbringung in einer sorgfältig geleiteten diätetischen Kuranstalt.

c) Regelung der Ernährung.

Hand in Hand mit diesen allgemeinen Maßnahmen geht die Regelung der Ernährung, und gerade das diätetische Regime hat Grawitz für jenen nach seiner Meinung größten Teil der Fälle von perniziöser Anaemie, welche einer gastro-intestinalen Intoxikation, hauptsächlich hervorgebracht durch abnorme Umwandlungsprodukte von tierischem Nahrungseiweiß, ihre Entstehung verdanken, als die einzig aussichtsreiche und dabei kausale Therapie angesprochen und demgemäß in allen Einzelheiten ausgebaut. Ich will Ihnen zunächst das ganze Regime von Grawitz*) vorführen und Ihnen erst dann über seine Berechtigung und Bedeutung meine Meinung sagen.

α) Regime von Grawitz.

Grawitz will mit seiner Behandlung einerseits durch systematische gründliche Entleerung des Magen-Darmkanales die in ihm entstehenden Giftstoffe möglichst vollkommen und rasch entfernen und andererseits durch eine zweckmäßige Ernährung die Neubildung derartiger Stoffe nach Möglichkeit verhindern. Er hat deshalb die zuerst von Sandoz angeblich mit gutem Erfolge angewendeten Magen-Darmspülungen übernommen und beginnt die Behandlung mit täglich einmaliger Spülung des Magens und des Darmes (des letzteren durch hohen Einlauf) mit einer lauen 2%igen Kochsalzlösung. «Die Spülungen geschehen in der ersten Zeit täglich, später mit ein- bis mehrtägigen Pausen und werden ausgesetzt, sobald die Zeichen einer intestinalen Intoxikation

*) Möglichst wörtlich nach seinem Lehrbuch.

aufgehört haben.» — Zur Unterstützung dieser Maßnahmen zieht er den innerlichen Gebrauch von sogenannten Darm-Antisepticis heran, wie Menthol, Kreosot, Salol, von deren Wirksamkeit er übrigens doch nicht recht überzeugt ist, und insbesondere empfiehlt er den Gebrauch von Zitronenlimonade als eines fäulniswidrigen und die peptische Wirkung der Magensäure ersetzenden Mittels. Überdies gibt er zu jeder Mahlzeit einige Tropfen von Salzsäure, soferne diese im Magensafte fehlt; ferner Bittermittel und kleine Mengen von englischem Porterbier als appetitanregende Mittel.

Was die Ernährung selbst betrifft, so läßt Grawitz per os in der ersten Zeit der Behandlung im wesentlichen Vegetabilien in Purreeform reichen als «Purreekartoffeln, Spinat, Schoten, Reisbrei, Mondamin, Karottenpurree, Blumenkohl, Spargelspitzen usw.: ferner Appetitschnittchen von Weißbrot mit pikantem Belage, wie Sardellenbutter, Anchovispaste und ähnlichem, endlich Kompotte, Obst und Salate». Dagegen vermeidet er Fleisch und Eier in der ersten Zeit möglichst ganz, um nach Tunlichkeit der Eiweißfäulnis im Darme den Boden zu entziehen; höchstens kommen kleine Mengen von rohgeschabtem Rindfleisch oder Schinken oder Roastbeef zur Anwendung. Auch Milch läßt er nicht in großen Mengen verabfolgen, «da schon die großen hierbei genossenen Wassermengen bei der allgemeinen Hydraemie dieser Kranken und der Schwäche des Herzmuskels nicht günstig einwirken». — Die Zufuhr von animalischem Eiweiß läßt Grawitz anfangs im Anschlusse an die Darmspülungen per rectum besorgen; er verwendet hiezu Milch, Eier und künstliche Eiweißpräparate, welche angeblich auf diese Weise rascher resorbiert und weniger der Darmfäulnis ausgesetzt, und deren Reste mit der nächsten Darmspülung wieder sicher entfernt werden. Deshalb werden Spülungen und Nährklystiere anfänglich womöglich sogar zweimal täglich gegeben.

Diese Behandlung wird bei vollkommener Bettruhe zwei bis drei Wochen fortgeführt und zeitigt angeblich, wenn die Krankheit nicht schon zu weit vorgeschritten war, eine ganz wesentliche allgemeine Besserung mit Hebung des Appetites, Schwinden der Ödeme und Kräftigung. Die Harnausscheidung wird reichlicher, das Indikan verschwindet. Die während dieser Besserung auftretende Steigerung des Wassergehaltes im Blute hat keine schlechte Bedeutung. — In dieser ersten Periode

der Behandlung erklärt G r a w i t z die Anwendung von Mitteln zur Verbesserung der Blutmischung für unzweckmäßig und gibt als Medikamente höchstens wegen der bestehenden Temperatursteigerungen zweimal täglich 0.25 g Chinin oder 3—4mal täglich 0.5 g Aspirin. Die weitere medikamentöse Behandlung, vorwiegend mit Arsen, hat erst nach Eintritt der durch die rein diätetisch-hygienische Behandlung eingeleiteten Besserung stattzufinden.

β) Kritik dieses Regimes und eigenes Vorgehen.

So spricht G r a w i t z. — Es ist außerordentlich schwer, theoretisch mit ihm zu rechten, weil seine Anschauungen auf rein hypothetischen Behauptungen aufgebaut sind, für welche ihm wohl auch ein Wahrscheinlichkeitsbeweis nicht als gelungen zugebilligt werden kann. Meine Überzeugung geht vor allem dahin, daß der Mangel von Magen - Salzsäure und die wohl außerordentlich überschätzte abnorme Eiweißzersetzung im Darmtrakte nicht die Ursachen, sondern einfache Begleiterscheinungen, Symptome unserer Erkrankung darstellen, geradesogut wie die Anaemie, und daß ihre Bekämpfung sonach zwar manchmal gewiß einen Nutzen für das Allgemeinbefinden des Kranken stiften kann, nicht aber die krankmachende Schädlichkeit beseitigt. Über die Begründung dieser Auffassung ist schon weiter vorne ausführlich gesprochen worden.

Und was nun die praktische Seite dieser Frage, die Behandlungsvorschläge von G r a w i t z betrifft, so muß ich sagen, daß ich allerdings einen guten Kern in der Sache anerkenne, daß aber die besondere Durchführung nach den Vorschriften des Autors einerseits weit über das Ziel hinausschießt und andererseits entweder undurchführbar — oder unnütz ist. Undurchführbar ist sie bei wirklich schwerkranken Patienten, und diese Erfahrung habe nicht nur ich gemacht, sondern die teile ich mit H i r s c h f e l d, P l e h n und mit N a e g e l i; unnütz aber ist sie in den leichteren Fällen, bei denen sie schließlich zur Durchführung gebracht werden könnte. — Wie wollen Sie es anstellen, einem Kranken bei jener Elendigkeit, welche Sie in den mitgeteilten Beispielen während der schweren Krankheitszustände kennen gelernt haben, täglich den Magen auszuspülen und ihm zweimal täglich einen hohen Einlauf und darnach ein Nährklystier zu machen, ohne daß der Kranke Sie als einen unerträglichen Peiniger mehr oder minder unsanft vor die Türe setzen läßt? Wir müssen doch immer bedenken, daß wir es mit schwer leidenden Menschen zu tun haben und daß

wir nicht berechtigt sind, diese einer rein hypothetischen Vorstellung zuliebe und auch nicht im Interesse der medizinischen Wissenschaft zu martern. Handelte es sich um einen Eingriff, von dem man mit Überzeugung sagen könnte, er stelle den einzigen Weg der Rettung dar, so könnte man ja die Verantwortung übernehmen; so aber steht die Sache unzweifelhaft nicht. Die Kranken erholen sich, wie ich Ihnen gezeigt habe, ohne Spülungen oft aus den schwersten Zuständen wieder, ja ich bin überzeugt, daß man mit Magenspülungen bei diesen Zuständen vom Charakter einer akuten schweren Vergiftung, bei welchen sie doch in erster Linie angezeigt sein müßten, auf die leichteste Weise einen Kollapstod herbeiführen könnte, wenn sie technisch überhaupt ausführbar wären. Ich finde es schon unmenschlich, nur der Vollständigkeit und Exaktheit der Untersuchung wegen einem schwerkranken Menschen e i n m a l den Magen auszuhebern, wenn diese Maßnahme nicht zur Erkenntnis des Leidens oder zu seiner Behebung unerläßlich ist; und hier sollte man das einer hypothetischen Vorstellung zuliebe alle Tage machen? Aber verbietet es dem Arzte nicht sein Gefühl, so verbietet es ihm der Kranke einfach selbst, welcher Ihnen bei einem solchen Versuche zumeist sagen wird, er wolle lieber in Ruhe sterben, als sich so zum Leben martern lassen.

Magenspülungen werden also bei schweren Zuständen die Kranken über Gebühr erschöpfen und werden sich schon deshalb als undurchführbar erweisen. Darmspülungen, wenigstens einmal täglich, lassen sich schon eher durchsetzen und ich pflege auch gewöhnlich einen Versuch damit zu machen; aber auch hierbei bin ich wiederholt auf Schwierigkeiten und Widerstand gestoßen. Ist das nicht der Fall, so empfehle ich ihre Verwendung. Ermüden auch sie, so ist durch ein mild wirkendes Abführmittel für eine tägliche vollkommene Darmentleerung zu sorgen. Die Wahl des Mittels ist durchaus von den individuellen Wünschen und Gewohnheiten des Arztes oder des Kranken abhängig.

Was nun die Diätetik betrifft, so richte ich mich in dieser Hinsicht einzig darnach, was der Patient mag und was er verträgt, weil ich vollkommen überzeugt bin, daß es für den Krankheitsverlauf vollkommen gleichgültig ist, w a s er zu sich nimmt, wenn er nur so reichlich ernährt wird, als es überhaupt möglich ist. Wir werden ihm selbstverständlich bei

schwerem Zustande keine derbe und schwer ausnützbare Kost geben dürfen; daß aber tierisches Eiweiß auszuschließen sei, weil es schädlich wirke, dafür habe ich keine einzige persönliche Erfahrung ins Feld zu führen. Mögen die Kranken Milch oder Eier oder ein Fleischpurree, so sollen sie es haben; es geht ihnen sicher eben so gut dabei, als wenn sie Anchovispaste essen würden. Die Überlegung, daß Milch schon wegen der Blutverdünnung zu meiden oder einzuschränken sei, erscheint mir vollends als ein Nonsens. Man gebe dem Kranken recht häufig eine Kleinigkeit, und diese enthalte eben das, was er mag, soferne es der gesunde Menschenverstand nicht als unvernünftig erklären muß. Daß dabei Obst und Gemüsepurrees als zweckmäßige und zumeist angenehme Beilagen Verwendung finden, ist doch selbstverständlich.

Ich vermeide bei der Ernährung lediglich scharfe Gewürze, wie Pfeffer und Paprika, Konserven mit Ausnahme von Kaviar und Ölsardinen und lege gar keinen Wert auf Salate, den größten dafür auf eine zweckmäßige, die leichte Ausnützbarkeit der Speisen gewährleistende Zubereitung. — Gerne gestatte ich auch einen guten Wein oder ein Gläschen Münchener oder Pilsener Bier, wenn das gewünscht wird. Gewiß einverstanden bin ich auch mit der Zufuhr von etwas Zitronensaft, sei es als Limonade, sei es in Tee, einfach zur Durststillung. Man mag auch irgendwelche Bittertropfen oder -Extrakte, oder einen Chinawein, z. B. die schon besprochene Haematose, oder einen guten Kondurango- oder Wermutwein als appetitanregendes Mittel etwa ½ Stunde vor den größeren Mahlzeiten anwenden — wenn solche überhaupt beizubringen sind; gegen solche therapeutische Kleinarbeit, welche zumeist der Familie des Kranken am Herzen liegt, ist nichts einzuwenden, solange sie keinen Schaden stiftet. Ich bin auch nicht dagegen, etwas Salzsäure, etwa in Form einer schwachsauren Azidol-Pepsin-Tablette (1 bis höchstens 2 Stück in Wasser gelöst nach der Mahlzeit) zu geben, soferne Eiweiß in nennenswerter Menge eingeführt wurde. Einen ersichtlichen Nutzen habe ich davon allerdings kaum wahrgenommen; ich lasse die Salzsäure auch immer weg, sobald sie dem Kranken irgendwie unangenehm ist, und jedenfalls, sobald sich der Appetit wesentlich gehoben hat. Denn regelmäßig sieht man dann, daß der Kranke seine Mahlzeiten o h n e Salzsäure mit mehr Behagen nimmt und verarbeitet als m i t ihr.

Ich habe vor etwa 10 Jahren einige Male auch Salol in 2—3 halbgrammigen Dosen täglich als vermeintliches Darmdesinfiziens angewendet und glaubte damals, eine auffallend rasche und weitgehende Remission in einem schweren Falle darauf zurückführen zu sollen. Aber das ist durchaus problematisch; in weiteren Fällen versagte ein solcher Versuch ebenso, wie andererseits ganz gleiche Remissionen ohne ihn beobachtet wurden. Wenn überhaupt ein derartiges Mittel, so würde ich heute Salimentholtabletten zu 0.20 g für einen diesbezüglichen Versuch empfehlen; ich habe aber seit Jahren zu einer Verordnung dieser Art überhaupt nicht mehr gegriffen. — Unbedingt widerraten aber muß ich Ihnen als vollkommen zwecklos den Gebrauch von Fiebermitteln, sei das nun Chinin oder Aspirin, in irgend einer Dosierung.

Auch die hygienisch-diätetische Behandlung unserer Krankheit, wie ich sie durchführe, stellt sonach nicht unbeträchtliche Anforderungen an den Haushalt und an die Pflegepersonen, und wenn diese Ansprüche im Hause des Kranken nicht erfüllt werden können, bin ich daher ebenso wie Grawitz sehr für eine Anstaltsbehandlung, obwohl ja auch diese durchaus nicht immer dem Ideale so nahe kommt, als sie es eigentlich sollte.

*

Nunmehr haben wir uns jenen Maßnahmen zuzuwenden, welche als «Behandlung der Anaemie» bezeichnet zu werden pflegen. Ich muß aber von vornherein betonen, daß ich diese Bezeichnung nicht als allgemein berechtigt anerkennen kann, wenigstens nicht, was das Hauptmittel dieser Behandlung, das Arsen, betrifft. Eine Reihe anderer Maßnahmen allerdings haben das ausschließliche Bestreben, die Blutneubildung anzuregen oder die durch gesteigerte Blutzerstörung entstandenen Lücken zu füllen; diese stellen also wirklich nur Versuche einer Anaemiebehandlung dar.

2. Arsenbehandlung. a) Wirkungsweise des Arsens.

Über die Wirkungsweise des Arsens bei unserer Krankheit aber sind meines Erachtens die Akten noch lange nicht geschlossen, und ich glaube bedeutsame Gründe dafür zu haben, wenn ich sage, meiner Auffassung nach wirkt Arsen allerdings auch auf das Markgewebe als ein Anregungsmittel, aber seine Wirkung besteht nicht nur hierin, sondern sie erstreckt sich vielmehr als ein mächtig beeinflussender

Faktor auf das ganze Gebiet des allgemeinen Stoffwechsels, also auf das innere Zelleben des Organismus überhaupt. Es scheint mir durchaus nicht ausgeschlossen, daß gerade dieser Einwirkung bei unserer Krankheit eine sehr bedeutsame Rolle zufällt und daß dann das Arsen eben durch sie vielleicht sogar in einem gewissen Sinne kausal zu wirken vermag.

Ich brauche Sie wohl nur ganz flüchtig an einige allgemein bekannte Tatsachen aus der Arsenbehandlung verschiedenartiger Krankheitsgruppen zu erinnern, um Ihnen meinen Gedankengang klar zu machen. Wir wissen z. B., daß es gelingt, durch entsprechend hohe Arsendosen die Proliferation krankhaft wuchernder Zellen zu hemmen oder doch sehr gewaltig einzudämmen und auf diese Weise die zeitweilige Abheilung oder eine bedeutsame Besserung solcher Wucherungsprozesse zu erzielen. Sie haben das in der Dermatologie bei ganz verschiedenen Anlässen gesehen, und um uns näherliegende Gebiete zu streifen, so kennen wir eine gleiche Wirksamkeit des Arsens bei chronisch entzündlichen Drüsenschwellungen, selbst den Lymphogranulomatosen, und namentlich bei der myeloiden Leukaemie, während sie bei den Krankheitstypen aus der Gruppe der lymphatischen Hyperplasien weniger deutlich zu Tage tritt. Hier überall erweist sich das Arsen als ein proliferationshemmendes Agens von mächtiger Wirkungsfähigkeit. Ich brauche wohl auch nur nebenher auf die anscheinend gleichartige Wirkung hinzuweisen, welche das Arsen gegenüber einzelligen tierischen Schmarotzern im Organismus entfaltet, etwa den Malariaparasiten und den Trypanosomen gegenüber.

Das Arsen ist also dem Wesen seiner physiologischen Wirksamkeit nach ein proliferationshemmendes Protoplasmagift. Auch seine Wirkung auf den Stoffwechsel des menschlichen und tierischen Organismus ist in dem gleichen Sinne zu erklären: Wir finden unter seinem Einflusse eine Verlangsamung des Stoffwechsels, also auch hier eine Herabsetzung der vitalen Zellenergie, nur in einer anderen Form. Sollte das Gift also just nur auf den erythroblastischen Apparat des Markgewebes in dem gerade entgegengesetzten Sinne wirken? — Da müssen wir allerdings gleich von vornherein eine Unterscheidung machen. Wir sind es gewohnt, die physiologische Wirkung differenter Stoffe in gegensätzlichem Sinne entwickelt zu sehen, wenn einmal sehr kleine und dann wieder sehr große Dosen dieser Stoffe einverleibt werden; denken Sie nur an Digitalis

oder Morphin. So mag es wohl auch beim Arsen sein; während große Dosen die vitale Energie der Zellen herabsetzen, mögen ganz kleine Dosen sie sogar zu steigern imstande sein, und es wäre also denkbar, daß gerade ganz kleine Dosen von Arsen z. B. die Erythropoese befördern, während sie große Dosen eher vermindern. Dann dürften wir aber nur von den kleinen Dosen eine günstige Wirkung bei Anaemien erwarten.

Daß ich solche Erfahrungen tatsächlich gemacht habe, wurde bereits früher beim Kapitel Chlorose erörtert. Allerdings stehen meiner dort und eben jetzt entwickelten Auffassung die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen von Bettmann entgegen, welcher das Arsen nur insoferne als Anregungsmittel für die Erythrozytenbildung gelten lassen will, als es in größeren Dosen einen gesteigerten Erythrozytenabbau im Kreislaufe und sekundär eine Überkompensation dieser Verluste durch das Markgewebe herbeiführt. Diese Wirkungsart des Arsens wird auch ganz neuerlich durch Untersuchungen von Kuhn und Aldenhowen*) wieder als höchst wahrscheinlich hingestellt. Diese Autoren fanden immer unmittelbar nach Arsenanwendung (Atoxyl) eine vorübergehende Herabsetzung der Erythrozytenzahl, welcher erst sekundär ein Anstieg folgte, und dieser letztere ließ sich durch reichliche Zufuhr von Sauerstoff vollkommen verhindern; dann fällt das gesteigerte Erythrozytenbedürfnis des Organismus aus und bei gleichzeitiger Arsen- und Sauerstoffbehandlung tritt eine fortschreitende und längerdauernde Abnahme der Erythrozyten ein. Die Autoren sehen also die Arsenwirkung als analog jener von kleinen Blutentziehungen an.

Gerade für die Perniziosa und für alle primär-haemolytischen Anaemien ist aber die Bedeutung einer solchen therapeutischen Wirksamkeit des Arsens kaum einzusehen. Denn hier erfolgt ja ohnedies unter anderen Einflüssen jederzeit und namentlich während der vorgeschritteneren Krankheitstadien ein gesteigerter Erythrozytenabbau, und der Anreiz zu kompensatorischer Mehrleistung des Markgewebes ist an und für sich durch diese Wirkung der Krankheitsschädlichkeit bereits gegeben; wie soll also hier ein Mehr von Zerstörung therapeutische Erfolge zeitigen, wo wir doch sehen, daß ein durch die Krankheit selbst erzeugtes «Mehr» eine Verschlech-

*) Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 45.

terung des Zustandes bedeutet, weil das Mark eben nicht mehr kompensierend nachkommen kann? Eine solche Wirksamkeit des Arsens könnte nur dort einen therapeutischen Erfolg zeitigen, wo die Markfunktion gewissermaßen schlummert, nicht aber dort, wo sie ohnedies über ihre Kraft hinaus aktiv und ohnedies in einem Kampfe auf Tod und Leben begriffen ist.

Es läge hier der gleiche logische Fehlschluß vor, welcher meines Erachtens zu der therapeutischen Verwendung von haemolytisch wirksamen Seris bei der perniziösen Anaemie geführt hat. Auch diese Sera vermögen gewiß bei normalen Menschen und Tieren das Markgewebe durch kleinweise gesteigerten Erythrozytenabbau zu einer Überkompensation zu reizen und eine Erhöhung der Erythrozytenzahl zu erzeugen, wie es ja in den Anfangstadien ihrer Einwirkung die Krankheitsschädlichkeit der Perniziosa vielleicht selbst getan hat — aber bei der echten, ausgebildeten Perniziosa, wo gesteigerter Zerfall von Erythrozyten und mit aller vorhandenen Kraft durchgeführte Markreaktion ohnedies vorhanden sind, und wo das Überwiegen der ersteren Komponente über die letztere eben die wesentlichste Grundlage der krankhaften Erscheinungen darstellt, kann doch die Einführung eines Plus an blutzerstörendem Gifte, wenn es auch anderer Art ist als die Kranheitsschädlichkeit selbst, logischerweise nicht zu günstigen Erfolgen führen.

Und doch unterliegt es wohl für alle erfahrenen Beobachter keinem Zweifel, daß das Arsen, wenn überhaupt irgend ein Mittel bei der Perniziosa etwas wirkt, eben das wirksamste ist, sowohl was die Besserung der Allgemeinerscheinungen, als was insbesondere die Besserung der Blutbefunde betrifft. Allerdings ist die Beurteilung eine sehr schwere, da eben die Remissionen der Krankheit ebenso urplötzlich und unmotiviert auftreten wie die Verschlimmerungen und man, wenn Arsen angewendet wurde, niemals weiß, ob die Besserung spontan zustande gekommen ist oder durch das Arsen vermittelt wurde. Aber die Masse der Beobachtungen dürfte doch gegen ein zufälliges Zusammentreffen ins Feld zu führen sein, und tatsächlich geht die Ansicht aller objektiven Beobachter dahin, daß ungefähr ebenso, wie das Eisen bei der Chlorose vor allen anderen Mitteln wirksam ist, bei der Perniziosa das Arsen noch am ehesten von allen Mitteln eine Heilkraft entfaltet.

Eben diese Überlegungen und Erfahrungen haben mich zu der Überzeugung geführt, daß das Arsen entweder direkt als plastischer Reiz für den erythroblastischen Apparat, oder aber noch viel eher als ein durch Beeinflussung der internen Vorgänge im Zelleben die Wirksamkeit der Krankheitsschädlichkeit herabsetzendes oder die Bildung der Schädlichkeit störendes Mittel wirksam sein müsse. — Eine solche Auffassung ist natürlich rein hypothetisch, denn wir kennen nicht die Bedingungen, unter welchen die Krankheitsschädlichkeit der Perniziosa entsteht, und nicht die Komponenten, aus denen sie sich zusammensetzt. Aber es spielen, wie ich schon oben auseinandergesetzt habe, endogene krankhafte Vorgänge im Zelleben aller Wahrscheinlichkeit nach hiebei eine ausschlaggebende Rolle — und gerade solche Vorgänge könnten und dürften durch das Arsen direkt beeinflußt werden.

Es ist ja schon aus ziemlich alten Untersuchungen bekannt, daß das Arsen, bezw. die arsenige Säure mit den Eiweißkörpern der Gewebe zwar keine bestimmten Verbindungen eingehen, daß aber unter dem Einflusse des Zellprotoplasmas einerseits die arsenige Säure zu Arsensäure oxydiert und diese umgekehrt zu arseniger Säure reduziert wird. Auf dem durch diese sich immer wiederholende gegenseitige Umwandlung der beiden Arsensäuren herbeigeführten ständigen Austausch naszierenden Sauerstoffes in den Geweben soll nach Binz und Schulz*) die therapeutische Arsenwirkung beruhen. — Es erscheint mir weiter als belangreich, daß der Leber die größte oxydierende Kraft gegenüber der arsenigen Säure zugeschrieben wird und daß sich stets in der Leber die größten Mengen des einverleibten Arsens wiederfinden. Wenn ich Sie daran erinnere, daß gerade nach den neuesten Beobachtungen über das Vorkommen haemolytisch wirksamer Lipoide ebenfalls die Leber der Hauptsitz solcher Substanzen ist, so wird Ihnen vielleicht meine hypothetische Auffassung, daß das Arsen mit der haemolytisch wirksamen Schädlichkeit der Perniziosa selbst in irgendwelche noch nicht bekannte Beziehungen treten könne, nicht mehr so unbegreiflich erscheinen. In diesem Sinne meinte ich es auch, wenn ich früher sagte, es scheine mir durchaus

*) Zit. nach Bernatzik und Vogl. 2. Auflage. 1891.

nicht unmöglich, daß die Arsenanwendung bei der Perniziosa nicht als eine reine Anaemiebehandlung, sondern als eine der indicatio morbi und vielleicht sogar der indicatio causalis wenigstens zum Teile gerecht werdende Maßnahme aufzufassen sei.

Wie dem nun sei — das eine ist sicher, daß das Arsen das einzige Medikament ist, welchem man mit einer doch recht bedeutenden Wahrscheinlichkeit eine Wirksamkeit bei der Perniziosa zuschreiben darf. Wir wenden uns daher jetzt der praktischen Seite der Frage zu: Wie und wann verabreichen wir das Arsen bei unserer Krankheit?

b) Zeitpunkt der Arsenmedikation.

Ich muß mich da leider sogleich wieder in Gegensatz zu Grawitz stellen. Während dieser die Arsenmedikation erst nach vorausgegangener 2—3 wochiger rein physikalisch-diätetischer Behandlung durchgeführt wissen will, wenn bereits eine Besserung des Allgemeinzustandes eingetreten ist, muß ich sagen: Ich halte es für unsere Pflicht, die Arsenbehandlung bei jedem halbwegs schweren Falle sofort, wie wir den Kranken überhaupt in unsere Beobachtung bekommen, einzuleiten, sie also schon von Anfang an mit dem früher besprochenen Regime zu verbinden, und zwar auch bei jenen Fällen, wo ausgesprochene Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes vorhanden sind.

c) Form und Art der Darreichung.

Es wird natürlich nicht immer leicht sein, die Form zu finden, in welcher die Kranken bei schwerem Allgemeinzustande der Medikation zugänglich sind, ohne daß diese illusorisch gemacht wird oder Beschwerden verursacht. Da spielt wieder die individuelle Erfahrung des Arztes eine große Rolle und wohl auch die Individualität des Kranken. Ich habe aber geradezu ausnahmslos die Beobachtung gemacht, daß man mit der innerlichen Anwendung auch in den schwersten Fällen auskommt, und muß sogleich hinzufügen, daß ich nach meinen vielfältigen Erfahrungen durchaus überzeugt bin, daß die subkutane Einverleibung vor der innerlichen Darreichung in Bezug auf Wirksamkeit keinerlei Vorzüge oder Übergewicht besitzt. Auch diese Erfahrung stimmt mit allen experimentellen Beobachtungen überein, welche sogar eine Überlegenheit der stomachalen Einverleibung gegenüber der intravenösen Injektion ergeben haben. Mir scheint das gerade bei der perniziösen Anaemie

bedeutungsvoll zu sein, weil vom Magen aus die Einverleibung des Arsens ja auf dem gleichen Wege durch die Bahn der Pfortader erfolgt, durch dessen Vermittlung die etwa vom Magen-Darmtrakte herstammenden Komponenten der ätiologisch wirksamen Schädlichkeit in den Kreislauf gelangen müssen, und weil dieser Weg der unmittelbarste zur Leber ist.

Lediglich der Umstand, daß die innerliche Verabreichung des Arsens von den Verdauungsorganen gelegentlich schlecht vertragen wird, kann also meines Erachtens die Anwendung eines Injektionsverfahrens rein ärztlich rechtfertigen; sonst spielen da wohl meistenteils Beweggründe, die mit der Heilkunst in keinem wissenschaftlichen Zusammenhange stehen, die Hauptrolle.

a) Innerliche Darreichung.

Was nun die innerliche Darreichung selbst betrifft, so muß man jederzeit an dem alten Grundsatze festhalten, daß jede Arsenbehandlung mit minimalen Dosen einschleichend begonnen werden soll, daß man nur sehr langsam steigen darf und daß man auch die Behandlung nicht plötzlich auf ihrer Höhe abbrechen, sondern von dieser wieder in langsam abfallender Dosierung bis annähernd zur Anfangsdosis zurückführen soll. Und was speziell die Arsenbehandlung der Perniziosa betrifft, so möchte ich nach meinen eigenen Erfahrungen hinzufügen, daß die anzustrebende Höchstdosis durchaus keine große sein soll, sondern über eine Tagesmenge von 5 mg arseniger Säure nicht oder nur ausnahmsweise und nur um ein geringes hinaufzugehen braucht.

Fowler'sche Lösung.

Während ich in früheren Jahren speziell bei Anaemien mich hauptsächlich der Pillenform für die innere Darreichung von Arsenpräparaten bediente, bin ich aus zwei Gründen im Laufe der letzten Jahre auch hier zur Solutio arsenicalis Fowleri übergegangen, welche ich schon früher ausschließlich zur Erreichung starker Arsenwirkung durch große Dosen verwendet hatte. Diese Gründe sind erstens die viel feinere Abstufbarkeit der Dosen beim Auf- und Abstieg und zweitens die relative Unverläßlichkeit der Pillenform in Bezug auf Vollkommenheit der Resorption dann, wenn die Pillen nicht in besonders sorgfältiger Weise hergestellt wurden. Es gilt hier dasselbe, was ich von den Eisenpillen gesagt habe: sie müssen weich sein und in Flüssigkeit jeder Art innerhalb weniger Minuten locker zerfallen; nur dann kann man auf die vollkommene Assimilation des durch sie eingebrachten Medikamentes rechnen.

Hier möchte ich gleich noch eines erwähnen. Sie finden in der früher mitgeteilten Wiedergabe alter Krankheitsgeschichten noch mehrmals als Medikation bei perniziöser Anaemie Eisen-Arsenpillen angeführt. Ich glaube schon früher darauf hingewiesen zu haben, daß dem Eisen eine therapeutische Wirksamkeit bei haemolytischen Anaemien nicht zukommt, und ich bin deshalb jetzt schon seit einer Reihe von Jahren auch von der Anwendung des Eisens neben Arsen, die früher eigentlich nur gewohnheitsmäßig geübt wurde, als einer zwecklosen Beschwerung der Verdauungsorgane gänzlich abgegangen. Ich könnte mich höchstens zu einer solchen Verschreibung veranlaßt sehen, wenn mir wieder einmal ein Fall unter die Hand käme, bei welchem im Verlaufe einer weitgehenden Remission eine tatsächliche Haemoglobinarmut der Erythrozyten, also eine nicht durch Mikrozytose bedingte Erniedrigung des Färbeindex zustande gekommen ist, wie ich das bisher nur ein einziges Mal beobachten konnte.

Sonst verwende ich jetzt das Arsen immer ganz allein oder höchstens mit Zusatz eines Stomachikums. Unter allen Umständen wird das Medikament unmittelbar nach einer Mahlzeit, d. h. also wenigstens nicht bei vollkommen leerem Magen genommen, und gewöhnlich benütze ich die kleinen Mahlzeiten hiefür, das Frühstück und die Jause, während ich Mittag- und Abendmahl gerne der unbehinderten Speisenwahl wegen arsenfrei belasse. Bei dieser Anwendungsweise ist es wirklich überflüssig, besondere Diäteinschränkungen aufzutragen; bei den Hauptmahlzeiten können dann auch saure Speisen und frisches Obst genossen werden.

Die von mir jetzt bevorzugte Fowlersche Lösung verschreibe ich seit jeher geradezu ausschließlich in der folgenden Form:

Rp. Solut. arsenic. Fowleri
Tinct. amarae
aa 10.0
D. ad vitr. gutt.
S: Arsentropfen. Nach besonderer
Vorschrift zu nehmen.

Und diese besondere Vorschrift nun ist im wesentlichen in das folgende Schema gefaßt, welches nur individuell hie und da einigermaßen abgeändert wird. Die Tropfen sind in etwas

Wasser oder Wein stets unmittelbar nach Frühstück und Jause zu nehmen, in auf- und absteigender Dosis, und zwar wie folgt:

1., 2. u. 3. Tag:	früh	3	Tropfen,	nachmittags	3	Tropfen,
4. ,,	,,	3	,,	,,	4	,,
5. ,,	,,	4	,,	,,	4	,,
6. ,,	,,	4	,,	,,	5	,,
7., 8., 9. u. 10. Tag:	früh	5	Tropfen,	nachmittags	5	Tropfen,
11. ,,	,,	5	,,	,,	6	,,
12. ,,	,,	6	,,	,,	6	,,
13. ,,	,,	6	,,	,,	7	,,
. ,,	,,	.	,,	,,	.	,,
. ,,	,,	.	,,	,,	.	,,
. ,,	,,	.	,,	,,	.	,,
20. Tag:	früh	10	Tropfen,	nachmittags	10	Tropfen.

Bei dieser Dosis von zweimal 10 Tropfen der Mischung Fowler aa partes wird nun verschieden lange geblieben, je darnach, ob die Tropfen gut oder minder gut vertragen werden, ob der Erfolg ein befriedigender ist oder nicht. Einmal bleibe ich auf dieser Höhe nur 1 Woche, einmal 2, 3, ja 4 Wochen. — Mitunter, wenn das Mittel reaktionslos vertragen wird, die Wirkung aber mangelhaft zu sein scheint, steige ich nach längerem Verweilen auch in der gleichen Weise wie früher (täglich um e i n e n Tropfen der Mischung) weiter bis auf täglich zweimal 12, und nur in Ausnahmsfällen auch auf täglich zweimal 15 Tropfen der Mischung. Diese Dosis stellt das höchste Ausmaß dar, in welchem ich die Fowlersche Lösung bei unserer Krankheit jemals verwende, auch verbleibe ich auf dieser Höhe wohl kaum länger als 1 Woche.

Ist auf diese Weise die gewollte Höchstdosis — gewöhnlich also zweimal täglich 10 Tropfen der Mischung — solange verabreicht worden, als es mir erwünscht zu sein scheint, dann gehe ich in der ganz gleichen Weise langsam absteigend zurück, wie in umgekehrter Richtung der Anstieg erfolgt war. Nur lasse ich dann sehr häufig die Pause bei zweimal täglich 5 Tropfen weg oder höre überhaupt schon bei dieser Dosis mit der Darreichung auf; auch dafür sind die individuellen Verhältnisse des Einzelfalles maßgebend. — Wurden auf der Höhe der Dosierung N e b e n w i r k u n g e n vom Arsen gezeitigt, so lasse ich auch den Abstieg sprunghaft und viel rascher erfolgen, z. B. täglich um zwei Tropfen weniger, und gehe nur

bis zu einer Höhe von zweimal 5 Tropfen, dann Schluß; ein plötzliches Abbrechen auf der Höhe der Dosis kann nur ganz ausnahmsweise, wenn irgendwelche stürmischen Erscheinungen es erheischen, zugelassen werden.

Ich habe bei dieser Dosierung der Fowlerschen Lösung eigentlich niemals irgendwelche schwerwiegenden Nachteile gesehen. Es kommt höchstens vor, daß besonders empfindliche Kranke auf der Höhe der Darreichung etwas metallischen Geschmack im Munde und den Beginn einer Appetitverminderung oder eine vorübergehende Durchfallsneigung bekommen — mehr nur bei wirklicher Idiosynkrasie, die ich zwar auch beobachten konnte, aber doch nur ganz ausnahmsweise. — Auf der anderen Seite kann man diese Behandlung auch schon bei den schweren Krankheitszuständen, wenn nur nicht gerade unaufhörliches Erbrechen selbst nach der geringsten Flüssigkeitszufuhr besteht, beginnen und durchführen, wie Sie es ja typisch bei den zwei Fällen gesehen haben, über deren Krankheitsgeschichten ich Ihnen zuletzt berichtet habe.

Die ganze Fowlerkur dauert durchschnittlich 6—8 Wochen, mitunter auch 10; sie auf länger als höchstens 3 Monate hinzuziehen, halte ich nicht für ratsam, wohl aber ist es durchaus möglich, sie nach einer mindestens 1—2 monatlichen Pause zu wiederholen, in der gleichen oder in einer anderen Form.

Wenn wir uns daran erinnern, daß 2 Tropfen der Fowlerschen Lösung annähernd 1 mg arseniger Säure enthalten — sie ist eine 1%ige Lösung — so beginne ich also die Arsenbehandlung nach der mitgeteilten Methodik mit etwa 1.5 mg pro die und steige im Verlaufe von 20 Tagen ganz langsam bis zu einer Höchstdosis von 5 mg pro die, oder ausnahmsweise in etwa weiteren 20 Tagen bis zu 7.5 mg pro die an, um dann ebenso schrittweise wieder zur Anfangsdosis zurückzukehren. Das sind also durchaus kleine Dosen — bedenken Sie nur, daß eine einzige asiatische Pille, wie sie unsere Dermatologen so gerne verwenden, bereits 5 mg arseniger Säure enthält!

Ich habe mich niemals zu überzeugen vermocht, daß größere Arsendosen dort etwas wirkten, wo diese relativ kleinen Dosen versagt hatten, oder daß sie mehr erzweckten als eben diese. Das erscheint mir wenigstens dann durchaus erklärlich, wenn man das Arsen als Anregungsmittel für die Erythrozytenbildung auffassen

will, denn wir wissen ganz genau, daß größere Arsendosen sonst überall die Zellproliferation einschränken und hemmen. Und wenn wir die oben ausgesprochene hypothetische Annahme von der mehr allgemeinen Protoplasmawirkung des Arsens einmal als gültig ansehen wollen, so müssen wir eben sagen: dann genügen auch diese kleinen Dosen bereits, um den gewünschten Erfolg zu erzielen. — Ich kann Ihnen also, meine Herren, die Anwendung größerer Arsendosen nicht empfehlen, und zwar ebensowenig aus Gründen der praktischen Erfahrung als der theoretischen Überlegung. Ich stimme darin mit Lazarus überein, während Naegeli rät, mit einer gleichstarken Fowler-Mischung, wie ich sie verwende, bis zu dreimal täglich 20—40 Tropfen zu steigen.

Arsenhaematose.

Ebensogut wie die Fowlersche Lösung in der angegebenen Mischung könnte man ja die schon früher empfohlene Arsenhaematose verwenden, ich habe aber bisher noch nicht Gelegenheit gehabt, eine Perniziosa in dieser Weise zu behandeln. Ein Likörgläschen (20 cm³) dieses Mittels entspricht 2 Tropfen Fowlerscher Lösung. Die Behandlung wäre also in annähernder Übereinstimmung mit dem oben mitgeteilten Schema in der Weise durchzuführen, daß man mit 1 Likörgläschen täglich beginnt, dann in etwa fünftägigen Intervallen bis zu 5 Likörgläschen täglich (= 10 Tropfen Fowler) emporsteigt und nach entsprechend langer Einhaltung dieser Höchstdosis wieder ebenso zurückgeht.

Arsenpillen.

Will ich einmal die interne Arsenbehandlung mit Pillen, anstatt wie gewöhnlich mit Fowlerscher Lösung durchführen, so verwende ich zunächst Pillen mit je 0.5 mg, später mit je 1.0 mg Acidum oder Natrium arsenicosum. Ich gehe dabei in folgender Weise vor: Die ersten 3 Tage wird 3mal täglich eine Pille zu 0.5 mg gegeben, dann lasse ich alle 3 Tage um eine Pille steigen, derart, daß vom 10. Tage an täglich dreimal 2 Pillen genommen werden (3 mg arseniger Säure täglich). Diese Dosis wird unter Übergang zu einmilligrammigen Pillen durch 5 Tage beibehalten, dann lasse ich in fünftägigen Zwischenräumen um je 1 mg weitersteigen. So wird die Dosis von 5 mg ebenfalls mit dem 20. Tage erreicht, und diese kann dann je nach Bedarf längere Zeit beibehalten werden, oder man steigt noch um 1—2 Pillen zu 1 mg weiter, um dann allmählich wieder zur Anfangsdosis oder doch zu einer Mindestdosis von 3 mg pro die zurückzukehren.

Arsazetin.

Eine andere Form der internen Arsendarreichung, welche ich aber erst im Begriffe bin auszuproben, ist die von Arsazetin in Pulvern, wie sie Naegeli*) zur Behandlung von Granulomen des lymphatischen Systemes empfohlen hat. Ich habe mich überzeugt, daß das Präparat ohne Störung in verhältnismäßig großen Dosen gut vertragen wird und möchte es deshalb auch für die Anaemiebehandlung nutzbar machen. Es wird wegen gelegentlich beobachteter Albuminurie nur notwendig sein, den Harn vor und während der Darreichung des Mittels regelmäßig zu untersuchen und bei Auftreten von Eiweißausscheidung die Behandlung rasch abzubrechen. Sind irgendwelche Nierenveränderungen vorhanden, so würde ich auf Grund einer eigenen Beobachtung vom Gebrauche des Arsazetins abraten. Bei vorher gesunder Niere aber habe ich bisher keinerlei Störung beobachtet. — Zu verschreiben wäre das Arsazetin in Pulvern von 0.05 g mit Saccharum lactis, und das Vorgehen, welches ich bisher angewendet habe, ist das, daß ich mit 1 Pulver pro die (nach der Mahlzeit zu nehmen) beginne, nach einer Woche auf 2 und nach einer weiteren Woche auf drei Pulver pro die steige, um bei dieser Höchstdosis längere Zeit zu bleiben und dann wieder zur Ausgangsdosis zurückzukehren. — Darüber, ob das Mittel der Verabreichung von Kalium oder Natrium arsenicosum gleichwertig ist, kann ich mir bisher noch kein Urteil erlauben. Ich glaube aber, daß die Wirkung der Arsens um so prompter ist, je einfacher, je leichter ionisierbar die verwendete Verbindung ist und ziehe daher den Fowler vor.

Arsenmineralwasser, u. zw.:

Schließlich muß ich auch noch der Arsenmineralwässer gedenken, welche ebenfalls für unsere Zwecke in Verwendung gezogen werden. Leider haben die bisher ausgeprobten Wässer zumeist einen hohen Eisensulfatgehalt, welcher in unserem Falle nicht nur überflüssig, sondern der Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt halber (Magendrücken und Verstopfung) sogar direkt unzweckmäßig ist. Ich meine dabei vor allem die Quellen von Roncegno und Levico sowie die Guberquelle von Srebrenica in Bosnien. Von diesen enthalten im Liter die Quelle von Roncegno 42.6 mg As_2O_3, das Levico-Starkwasser 6 mg, das Levico-Schwachwasser 0.95 mg (im Handel mit $^1/_3$ Starkwasser gemischt und daher dann mit einem As_2O_3 gehalt von 2 mg) und die Guber-

Roncegno, Levico und Guberquelle:

*) Therapeutische Monatshefte, Bd. 24, 1910.

quelle, welche dabei am eisenärmsten ist, 6.1 mg. — Für eine wirkliche Arsenkur käme von ihnen also nur das Roncegnowasser in Betracht, von welchem nach dieser Aufstellung 23 bis 24 cm^3 etwa 1 mg $As_2 O_3$ enthalten würden. Das Wasser wäre also in der Dosis von 2—6 Likörgläschen täglich ansteigend zu gebrauchen. Beim Levico-Starkwasser und bei der Guberquelle müßte man aber zur Erreichung der wünschenswerten Höchstdosis etwa $^3/_4$—1 Liter täglich gebrauchen, was sich schon wegen des hohen Eisensulfatgehaltes namentlich der ersteren Quelle (4.6 $^0/_{00}$) verbietet. — Ähnlich steht es mit der alkalisch-muriatischen Therme von Val Sinestra (Schweiz), welche zwar nur minimale Mengen von Eisen, aber auch nur 3.7 mg $As_2 O_3$ im Liter enthält, also zur Erzielung einer ausgiebigen Arsenwirkung in der Menge von mindestens 1 Liter genommen werden müßte.

Val Sinestra.

Die Verwendung dieser Wässer würde sich also nur in kleiner Dosis (2—10 Eßlöffel täglich) etwa zur Nachbehandlung während bereits erreichter Remissionen, und auch hier nur bei wenig empfindlichen Verdauungsorganen empfehlen. Dagegen ist neuestens der Gebrauch der Dürkheimer Maxquelle (Rheinpfalz) sehr empfohlen worden, eines Kochsalzsäuerlings mit einem gleichzeitigen Gehalte von 17.4 mg $As_2 O_3$ im Liter. Das Wasser übt gar keine Reizerscheinungen auf den Magen aus und soll im Gegensatze zu den früher angeführten eisensulfathaltigen Quellen eher etwas abführend wirken. Die Dosierung ist nach von den Velden*) am besten folgende: Beginn mit 50 cm^3 täglich, dann täglicher Anstieg um 25 cm^3 bis zu einer Höchstdosis von 300 cm^3 (= 5.22 mg $As_2 O_3$); Verbleiben bei dieser Höchstdosis durch 3 Wochen, dann wieder Abstieg bis zu 50 cm^3 täglich. Im ganzen ist das also eine etwa 6wochige Kur. Ich habe über diese Quelle noch keine eigene Erfahrung bei perniziöser Anaemie, kann aber die Leichtverträglichkeit bestätigen. — Wenn die bisher vorliegenden guten Erfolge in Zukunft keine Einschränkung erfahren, so ist der Gebrauch der Quelle gewiß als erfolgverheißend anzusehen, allerdings der großen Flüssigkeitsmengen halber wieder hauptsächlich für Stadien der Besserung, während für die Zeit des schweren Allgemeinzustandes wohl die Fowlersche Lösung oder die Arsenpillen in einer der angeführten Formen

Dürkheimer Maxquelle;

*) Münchener med. Wochenschr., 1909, Nr. 5.

souverän bleiben dürften. — Noch arsenreicher als die Maxquelle ist die französische Arsenquelle La Bourboule in der Auvergne mit einem Gehalte von 28.5 mg As_2O_3 im Liter, welche dementsprechend in einer Dosis von 30—200 g pro die an- und absteigend genommen werden müßte.

La Bourboule.

β) Subkutane Injektionen.

Gehen wir nun zur Verabreichung von Arsenpräparaten auf dem Wege der subkutanen Injektion über, so muß ich noch einmal feststellen, daß sie in Bezug auf Wirkungstärke gewiß gar keinen Vorteil gegenüber der stomachalen Einverleibung für sich hat, eher das Gegenteil, und daß vom medizinischen Standpunkte nur die Überempfindlichkeit der Verdauungsorgane gegenüber einer internen Arsenbehandlung die subkutane Anwendung rechtfertigen kann, oder schließlich auch die begreifliche Sehnsucht des Kranken nach einer «neuen» Behandlung, wenn die «alte» nicht die erhoffte Heilung zu bringen vermochte.

Was die Wahl der Präparate betrifft, so ist hervorzuheben, daß in neuerer Zeit insbesondere von Frankreich aus organische Arsenverbindungen in den Vordergrund gerückt worden sind, bezüglich deren Wirksamkeit speziell bei unserer Krankheit ein abschließendes Urteil abzugeben mir nicht möglich ist. Ich meine die Kakodylpräparate, insbesondere das kakodylsaure Natron (= dimethylarsinsaures Natrium). Zweifellos ist es, daß die Kakodylsäure im Verhältnis zu ihrem Arsengehalte (71.5 %) auffällig wenig toxische Wirkungen entfaltet — aber dafür scheint auch ihre Wirksamkeit in therapeutischer Hinsicht gegenüber Anaemien sowohl als hyperplastischen Zellwucherungen weit hinter jener der anorganischen Arsenpräparate zurückzubleiben. — Dies ist das Bild, welches ich aus den bisherigen Erfahrungen gewonnen habe. Die nicht zu unterschätzende Wirkung dieser Mittel liegt wohl viel mehr als in der Bekämpfung so schwerer Krankheitsprozesse in der allgemeinen Kräftigung des in seiner Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft heruntergekommenen Organismus bei nervösen oder aus anderen Gründen unterernährten Menschen. Ich glaube also am besten zu tun, wenn ich Ihnen rate, Versuche mit derartigen Präparaten (Cacodylate de Soude von Clin oder Arsicodyle von Leprince) bei unserer Krankheit gar nicht oder höchstens dann zu machen, wenn z. B. während einer schon längere Zeit bestehenden Remission mehr die Kräftigung des Organismus als eine unmittelbare Einwirkung auf die Erkrankung

Kakodylsaures Natron.

selbst oder die Anaemie erstrebt wird. — Sie erhalten die Präparate bereits in sterilen Tuben zur Injektion fertiggestellt und gebrauchen im allgemeinen etwa 20 Injektionen in zwei durch eine 1—2 wochige Pause getrennten Serien von täglich einer Injektion zu 0.05 g des Präparates.

Liquor Natrii arsenicosi.

In Deutschland wurde von jeher auch zu Injektionen immer die arsenige Säure verwendet, zumeist in Form des von Ziemssen angegebenen Liquor Natrii arsenicosi. 1 g Acidum arsenicosum wird unter Kochen in 5 cm³ Normalnatronlauge gelöst, dann wird mit destilliertem Wasser auf 100 cm³ aufgefüllt und filtriert. Da die alkalische Lösung bei der Injektion starke Schmerzen und Infiltrate verursacht, empfiehlt sich deren genaue Neutralisierung mit HCl. — Man beginnt die Injektionen mit $^1/_{10}$ cm³ (1 Teilstrich der Pravazspritze) und steigt allmählich bis zu 1 cm³ = 0.01 g As_2O_3, um dann wieder zurückzugehen. In dieser Form sind die Injektionen nicht schmerzhaft und anscheinend wirksam. — Naegeli*) empfiehlt als noch geeigneter eine einfache, durch einstündiges Kochen erzielbare Lösung von Acidum arsenicosum (1 : 100) in Wasser mit Zusatz von 5 cm³ einer ½%igen Phenollösung zu je 100 cm³. Die Konzentration der Lösung und die Dosierung ist die gleiche wie bei der vorigen.

Arsazetin.

Seit einigen Jahren hat man auch Versuche mit Injektionen von Atoxyl und Arsazetin gemacht. Vor dem ersteren Präparate muß wegen der doch nicht unbeträchtlichen Gefahr einer toxischen Wirkung auf das Nervensystem, insbesondere wegen der wiederholt beobachteten Neuritis optica gewarnt werden, umsomehr, als irgend ein Vorteil der Behandlung mit diesem Präparate nicht bekannt geworden ist. — Weniger schädlich scheint auch bei subkutaner Darreichung das Arsazetin zu sein, das zu 0.10 g bis höchstens 0.20 g pro dosi jeden zweiten oder dritten Tag bis zu einem Ausmaße von 20 Injektionen gebraucht werden kann. Aber auch von diesem Präparate wurden (allerdings bei Verwendung größerer Dosen) Sehstörungen und Albuminurie als Schädigungen beobachtet. Ich habe deswegen, wie schon erwähnt, die innerliche Darreichung des Mittels versucht, kann aber über Erfolge noch nicht berichten. Klemperer**) rühmt den mächtigen Einfluß des Arsazetins auf die Blutbildung.

*) Medizin. Klinik, 1905, Nr. 2.

**) Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 52.

γ) Rückblick.

Soviel über die seit der Empfehlung Bramwells im Jahre 1877 fortdauernd bei unserer Erkrankung in erster Linie und als das einzige bisher wirksame Mittel erprobte Arsenbehandlung. — Es soll nicht behauptet werden, daß sie imstande sei, die Krankheit zu heilen, das ist im Gegenteile so ziemlich ganz ausgeschlossen; aber aus der jahrzehntelangen Erfahrung scheint sich doch zu ergeben, daß das Arsen auf die Entstehung von Remissionen begünstigend einwirkt und auf diese Weise den Kranken das Leben zu verlängern, ihnen das Leiden wenigstens zeitweilig erträglich zu gestalten und ihnen Hoffnung und neuen Lebensmut einzuflößen imstande ist. Allerdings treten die Remissionen oft genug auch völlig spontan ein, doch kann ich trotzdem auch auf Grund eigener Erfahrungen den therapeutischen Nihilismus von Cabot, der eben jede Remission als spontan betrachtet, nicht annehmen, sondern muß an der konsequent wiederholten Arsenbehandlung, und zwar hauptsächlich an der innerlichen Darreichung festhalten. — Bemerken möchte ich jetzt nur noch, daß die Wirksamkeit des Mittels gewöhnlich bei der ersten Darreichung am sinnfälligsten zu sein scheint, später aber oft nachläßt oder ganz versagt, wie das ja schließlich bei einer jeden die Krankheitsschädlichkeit gar nicht oder doch nicht restlos beseitigenden Behandlung, die dazu nur intermittierend geübt werden kann, der Fall sein muß.

*

Was ich bisher besprochen habe, stellt im wesentlichen die bis in die letzten Jahre beglaubigte Behandlung der perniziösen Anaemie dar. Ich muß aber jetzt noch auf einzelne Behandlungsversuche zu sprechen kommen, welche zum Teile den modernen Forschungen über die Ätiologie und Pathogenese unserer Krankheit ihre Entstehung verdanken, zum Teile aber die Wiederaufnahme älterer, in der Zwischenzeit verlassen gewesener Verfahren darstellen.

3. Cholesterinbehandlung.

In ersterer Hinsicht ist vor allem der von Reicher unternommene Versuch einer kausalen Behandlung der unserer Krankheit zugrunde liegenden primären Haemolyse hervorzuheben. Dieser Versuch gründet sich auf die schon früher eingehend besprochenen Untersuchungen über die Verhinderung oder Besserung einer experimentellen Kobragiftanaemie durch Cholesterinverfütterung. Da dieses Ergebnis nur durch

eine Einschränkung oder sogar Aufhebung der haemolytischen Giftwirkung zu erklären ist, und da eine weitgehende Ähnlichkeit zwischen der Kobragiftanaemie und der menschlichen Perniziosa in Bezug auf ihre Pathogenese angenommen werden darf, kam Reicher zu dem Schlusse, daß die innerliche Verabreichung von möglichst großen Cholesterindosen auch bei der Perniziosa kausal die Haemolyse einschränken oder verhindern könnte. Er machte zunächst Kaninchenversuche, welche ihn in seiner Vermutung bestärkten, und versuchte dann die Behandlung beim Menschen, indem er eine 3%ige heiß bereitete Cholesterinlösung (Riedel) in reinem Olivenöl eßlöffelweise bis zum Ausmaße von 100 g pro die als Medikament verabreichte. Er sagt, daß das Medikament, eventuell zur Verbesserung des Geschmackes mit einigen Tropfen Oleum Menthae versetzt und bei erfolgter Trübung wieder durch Anwärmen geklärt, von den Kranken selbst bei empfindlichem Magen gut vertragen wurde und daß sich Übelkeit und Erbrechen niemals einstellten.

Die Erfolge aber, über welche Reicher berichtet, sind höchst zweifelhafter Natur. Nur im ersten Falle trat gleichzeitig mit der Cholesterinbehandlung eine rasche, jedoch kurzdauernde Remission ein, und beim Nachschube greift Reicher selbst anstatt des Cholesterins zum Atoxyl, allerdings auch ohne Erfolg. Der zweite Fall ist gar keine Perniziosa, sondern offenkundig eine virile Spätchlorose und heilt bei gleichzeitiger Eisenbehandlung, beim dritten Falle wird mäßige Besserung unter gleichzeitiger oder abwechselnder Cholesterin- und Arsenbehandlung erzielt, so daß eine Abwägung der Bedeutung beider Mittel gegeneinander unmöglich ist; der vierte Fall endlich verläuft trotz Cholesterin fortschreitend, zeigt aber auf Atoxyl hin eine Besserung. — Sonst liegen bisher nur wenige Berichte vor. Klemperer*) bemerkt, daß er mit der Einführung der öligen Cholesterinlösung bei seinen Kranken die größten Schwierigkeiten gehabt habe und die Behandlung nicht durch längere Zeit fortführen konnte; das gleiche kann ich aus eigener Erfahrung sagen. Gerhardt hatte in 2 eigenen Fällen keinen Erfolg zu verzeichnen. Ebenso Cahn**) in einem und v. Tabora***) in mehreren Fällen;

*) s. o.

**) Ref. Münchener med. Wochenschr., 1909, Nr. 23.

***) Ebendort.

dieser letztere verwendete eine 10%ige Cholesterinemulsion, die aber von einem Teile seiner Kranken konsequent erbrochen wurde. Klemperer schlägt eben wegen dieser schlechten Verträglichkeit von Cholesterinlösungen vor, eine gesteigerte Cholesterinzufuhr durch reichlichen Genuß von Milch, Rahm und Butter zu erstreben, welche Nahrungsmittel sehr reichlich Cholesterin enthalten; so, glaubt er, könne man eine wirkliche Cholesterintherapie treiben. Er sah auch, daß seine Kranken sich bei solcher Nahrung wohlbefinden — aber sie wurden zugleich auch mit Arsazetin behandelt.

Von irgend einem gesicherten Erfolge der Cholesterinbehandlung bei der Perniziosa kann also bisher nicht gesprochen werden, die Schwierigkeiten der Verabreichung in öliger Lösung scheinen vielmehr die allgemeinere Anwendung dieser Methode unmöglich zu machen; vielleicht bewährt sich die seither auch empfohlene Pillenform als minder lästig. Insbesondere aber der Versuch, mit cholesterinreichen Nahrungsmitteln eine Cholesterinanreicherung des Blutes zu erzielen, verdient immerhin Beachtung.

4. Glyzerin.

Vielleicht darf ich hier auch den von Vetlesen[1]) unternommenen Versuch erwähnen, durch Glyzerinverabreichung die als Ursache der perniziösen Anaemie angeschuldigte Ölsäure in das unschädliche Triolein überzuführen. Er gab das Glyzerin täglich dreimal zu 1 Eßlöffel in Limonade und berichtet über glänzende Erfolge in 2 Fällen. Auch Muktedir Efendi[2]) sah eine weitgehende Remission bei Glyzerindarreichung. Ich habe das so einfache Mittel gleichfalls versucht — gänzlich erfolglos.

5. Knochenmarksubstanz.

Ein zweites Verfahren, dem wenigstens bis zu einem gewissen Grade früher eine kausale Bedeutung zugeschrieben wurde, ist die Behandlung unserer Krankheit mit Knochenmark, sei es in Substanz, sei es in Glyzerinextrakten, sei es in Pastillen. Von einzelnen Autoren werden wenigstens vorübergehende Erfolge mitgeteilt, so von Ménétrier, Aubertin und Bloch[3]), von Chauffard und Laederich[4]) und endlich von Čech[5]). Ob an diesen

[1]) Nordisch: s. Fol. haemat., Bd. IX, Heft 3, 1910.
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 20.
[3]) Soc. méd. des hôp., 1905.
[4]) Revue de méd., 1905.
[5]) Ref. Fol. haemat., Bd. IX, Heft 3, 1910.

zeitweiligen Besserungen wirklich das dargereichte Knochenmark schuldig ist, erscheint zweifelhaft, denn andere Autoren berichten nur von negativen Ergebnissen; auch ich habe keinen Erfolg von derartigen Versuchen gesehen und erwarte auch nach der wiederholt genugsam durchgesprochenen Sachlage keinen. Denn wo das Mark reaktionschwach ist, wird es sich durch Kälbermark kaum stärker machen lassen, und wo es ohnedies mit aller Macht reagiert, sind derartige Scheinbehandlungen zum mindesten überflüssig.

6 Haemolytische Sera.

Mit kurzen Worten kann ich wohl auch über die nach Tierexperimenten von Cantacuzene durch Metschnikoff und Besredka, durch Bielonowski und endlich durch Courmont und André auch beim Menschen gemachten Versuche*) hinweggehen, welche bestrebt waren, mit subkutanen oder intravenösen Injektionen von kleinen Dosen haemolytisch wirksamen Serums bei Anaemien gewissermaßen eine kompensatorische Überproduktion von Erythrozyten zu erzielen. Das Serum wird von Pferden gewonnen, welche mit Menschenblut vorbehandelt wurden, und wird dann wiederholt in kleinen Dosen von 2—9 cm³ subkutan oder, da diese Injektionen schmerzhaft sind, intravenös injiziert. — Auch diese Versuche sind eigentlich naturgemäß bei der perniziösen Anaemie erfolglos geblieben.

7. Serum von anaemisierten Tieren.

Das gleiche gilt von den Versuchen Carnots**), eine gesteigerte Erythrozytenbildung durch Injektionen mit dem Serum von Tieren, welche durch Aderlaß anaemisch gemacht worden waren, zu erzielen. Carnot hat nämlich in Tierversuchen gefunden, daß solches Blutserum einen starken Reiz auf die Erythrozytenbildung bei gesunden Tieren ausübt und daß die durch seine Einspritzung hervorgebrachte Hyperglobulie mehrere Wochen lang anhält. Er schreibt diese Wirkung der Anwesenheit von eigenen «Haemopoetinen» zu. — Alle diese Maßnahmen können bei normalen oder künstlich anaemisch gemachten Tieren oder bei geringgradiger Anaemie von anderer Entstehungsart als unsere Krankheit vielleicht eine vorübergehende Erythrozytenzunahme herbeiführen, niemals aber als Heilmittel gegen perniziöse Anaemie betrachtet werden.

*) Siehe Courmont, Fol. haematol., Bd. 1. Heft 7, 1904.

**) Siehe Fol. haematol., Bd. 7, Heft 1, 1909 und Gibelli, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 65, Heft 3—4, 1911.

8. Röntgenbestrahlungen.

Schließlich erwähne ich noch hier gleich den Umstand, daß natürlicher- und doch eigentlich schwerbegreiflicherweise auch Röntgenbestrahlungen des Knochensystemes bei der perniziösen Anaemie als Heilfaktor versucht worden sind; wo wären sie denn nicht versucht worden! Daß sie aber gerade hier nicht gut einen Erfolg haben können, geht schon aus ihrer physiologischen Wirkungsart hervor, denn sie kommen ja nirgends als ein die Zellproliferation förderndes, sondern immer nur als hemmendes Agens in Betracht, und man kann wohl von vorneherein nicht erwarten, daß die Erythroblasten sich den Strahlen gegenüber just entgegengesetzt verhalten werden wie alle anderen tierischen Zellen — genau so, wie ich das bezüglich der Arsenwirkung sagen mußte. Trotzdem ist über einzelne günstige Erfolge berichtet worden, während die meisten Autoren, denen ich mich anschließen muß, vor dem Versuche mit Röntgenbestrahlungen direkt warnen.

9. Bluttransfusion

Eine ausführlichere Besprechung muß ich zum Schlusse noch der Bluttransfusion widmen, einem Verfahren, das schon von Quincke und später von Ziemssen mit teilweise sehr gutem Erfolge therapeutisch angewendet, seither aber wegen unangenehmer Begleiterscheinungen wieder verlassen worden war, bis es in den letzten Jahren seit einer Arbeit von Morawitz aus dem Jahre 1907**) auch in Deutschland wieder öfter versucht wird. Die Transfusion war der häufig beobachteten schweren und unmittelbaren Folgeerscheinungen von Schüttelfrost mit hohem Fieber, Herpes, Dyspnoe, Kollaps, Ödemen und Haemoglobinurie wegen, welche man nach Köhler*) als eine Fibrinfermentintoxikation mit intravasalen Gerinnungen und Kapillarthrombosen auffaßte, in Verruf gekommen. Morawitz hebt nun hervor, daß sich nach den seit der Mitteilung Köhlers angestellten Untersuchungen eine Fermentintoxikation mit Sicherheit vermeiden läßt, wenn man einerseits das defibrinierte Blut nicht ganz frisch (noch warm) zur Transfusion verwendet und wenn man das Abpressen der Fibringerinnsel vermeidet, weil einerseits der Fermentreichtum des frisch geronnenen Blutes sehr rasch abnimmt, indem das Fibrinferment in eine unwirksame und unschädliche Modifikation übergeführt und überdies durch das Fibrin-

*) Münchener med. Wochenschr., 1907. Nr. 16.

**) Inaug.-Dissert., Dorpat, 1877.

gerinnsel selbst sehr ausgiebig absorbiert wird. Morawitz hat auch nur bei einem von seinen 6 Fällen die obenerwähnten schweren Begleiterscheinungen beobachten können, während bei den anderen die Transfusion von 150—200 cm^3 defibrinierten Blutes tadellos vertragen wurde. Allem Anscheine nach trat auch in 3 Fällen schwerer Anaemie, von denen der eine als Leukanaemie bezeichnet wird, der zweite eine schwere puerperale Anaemie mit hohem Fieber ist und der dritte anscheinend eine Perniziosa, ein günstiger Erfolg ein, welcher 3—4 Tage nach der Transfusion einsetzte und beim dritten Falle nach 2 und beim ersten Falle nach 3 Monaten noch bestand, während der zweite Fall nur 1½ Monate beobachtet wurde. — Mitteilungen über die weiteren Schicksale der Kranken fehlen, und sonach ist ein Urteil über die Dauerwirkung der Transfusion nicht möglich.

Morawitz führt die erzielten Erfolge nicht auf die durch die Transfusion rein mechanisch erzeugte Vermehrung der Erythrozytenzahl, sondern auf eine anregende Wirkung des fremden Blutes auf das funktionell reaktionsfähige Knochenmark des Kranken zurück. Ist das Mark reaktionsunfähig (wie bei aplastischer Anaemie), dann bleibt natürlich jeder Erfolg aus.

Seither sind mehrfache kürzere oder ausführlichere Mitteilungen über teils erfolgreiche, teils erfolglose Transfusionen veröffentlicht worden, günstige z. B. von Cahn und v. Tabora, dann von Sachs*), welcher ausführlich einen sehr schweren Fall von puerperaler, anscheinend septisch-haemolytischer Anaemie beschreibt, der auf Arsen — ebenso wie der als Leukanaemie bezeichnete Fall von Morawitz, der offenbar auch infektiöser Natur war — gar nicht reagierte, dagegen 2 Tage nach einer Bluttransfusion von 250 g trotz anfänglichen Schüttelfrostes und Fiebers mit einer verblüffend raschen Besserung einsetzte, die anscheinend zu völliger Genesung führte. W. Schultz**) berichtet über 2 Fälle von perniziöser Anaemie, bei welchen die Transfusion zwar ohne Beschwerden ertragen wurde, in dem einen Falle aber von vorneherein ohne Erfolg, im zweiten Falle zweimal von Besserung gefolgt war, das dritte Mal aber ohne Ergebnis blieb;

*) Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynaekol., Bd. 64, Heft 2.
**) Verhandl. d. 27. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1910.

in beiden Fällen trat der Exitus ein. Die manchmal zu beobachtenden stürmischen Intoxikationserscheinungen unmittelbar nach der Transfusion führt er auf das Vorhandensein von Isoagglutininen und Isohaemolysinen in den beiden miteinander in Berührung zu bringenden Blutarten zurück und er empfiehlt auf Grund seiner Untersuchungen, die Transfusion nur vorzunehmen, wenn eine vorausgegangene diesbezügliche Prüfung das Fehlen derartiger Stoffe bei Blutspender und Blutempfänger festgestellt hat — eine Vorsichtsmaßregel, die in Zukunft wirklich niemals unterlassen werden darf. O. Hansen*) hat bereits das Ergebnis dieser Proben für die Wahl des Blutspenders als entscheidend anerkannt und die Transfusion nur bei Fehlen von Isoagglutininen und Isolysinen durchgeführt. Er behandelte 15 Fälle von perniziöser Anaemie mit Transfusionen im Ausmaße von 200—400 cm³ und sah von diesen in 6 Fällen eine günstige Wirkung.

9a) Intravenöse, subkutane und intramuskuläre Blutinjektionen.

Da alle neueren Autoren die günstigen Erfolge der Bluttransfusion nicht auf etwaige Ausnützung der eingespritzten Erythrozyten für den kranken Organismus, sondern auf eine die Erythrozytenbildung anregende Wirkung des eingespritzten Blutes auf das Knochenmark des Kranken zurückführen, versuchte A. Weber**) einen gleichen Erfolg durch wiederholte intravenöse Injektionen von kleinen Mengen defibrinierten Menschenblutes (4 bis 5 cm³) zu erreichen. Er machte im Verlaufe einiger Wochen bis zu drei derartige Injektionen und hat im Anschlusse an sie eine vorübergehende Besserung des Blutbildes unter Auftreten von punktierten Erythrozyten gesehen, so auch bei 2 als perniziöse Anaemie bezeichneten Fällen. — Einmal machte er auch 6 derartige Blutinjektionen subkutan und erzielte bei einer «aplastischen» Anaemie eine vorübergehende Zunahme der Erythrozyten um 1 Million. Ob die Besserungen ausschließlich auf Rechnung der Blutinjektionen zu setzen waren, vermag Weber bislang nicht zu beurteilen.

Über intramuskuläre Blutinjektionen (in die Glutaei) im Ausmaße von 10—20—40 cm³ alle 5—6 Tage berichtet endlich Huber***); er hat bei mehreren Fällen

*) 28. Deutscher Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden. 1911.

**) Deutsches Archiv. f. klin. Med., Bd. 97, Heft 1 2.

***) Verhandl. d. 27. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden. 1910 und: Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 23.

schwerer Anaemie, die er aber nicht näher kennzeichnet, auffällig günstige Erfolge beobachtet, und auch bei 2 Fällen von perniziöser Anaemie war eine hochgradige und rasche Besserung unverkennbar. — Das Blut bleibt zunächst in der Muskulatur als dicker schwarzer Brei liegen, allmählich aber wird das Haemoglobin ausgelaugt und geht in den Kreislauf über; ob es aber für die Besserung des Blutbefundes eine Rolle spielt, bleibt zweifelhaft. Es dürfte sich auch hier im wesentlichen um eine Anregung der Markfunktion handeln. — Schwere Anaemien, meint Huber, wird man wohl durch Blutinjektionen nicht heilen können, diese stellen aber ein ideales subkutanes Eisenmittel dar. Lokal werden öfters Schmerzen, Anschwellung, mitunter wird auch leichte Temperatursteigerung beobachtet. — Seither hat auch G. Mann*) über vorzügliche Erfolge von subkutanen Blutinjektionen bei schweren (aber nicht perniziösen) Anaemien berichtet. Endlich erzielte E. Walter**) bei einer vorher anderweitig ohne Erfolg behandelten Perniziosa durch systematische Injektionen von polyzythaemischem Blute eine weitgehende Remission, die er auf eine Reizung des Knochenmarkes zurückführt.

Eigene Erfahrung und eigene Meinung über die Wirkung der Bluttransfusion.

Ehe ich Ihnen ein weiteres Urteil über die Bluttransfusionen und Blutinjektionen in der Behandlung der perniziösen Anaemie ausspreche, möchte ich Sie bitten, den Bericht über die einzige Transfusion, welche ich selbst zu beobachten Gelegenheit hatte, entgegenzunehmen. Die Kranke, um welche es sich handelt, ist Ihnen bereits bekannt; es ist jene Dame, welche schon 4 Jahre lang vor dem ersten sichergestellten Auftreten einer ausgesprochenen Anaemie an immer wiederkehrenden Schmerzen der Zunge und der Mundschleimhaut mit Bläschen- und Aphthenbildung gelitten hatte und die sich außerdem im weiteren Krankheitsverlaufe durch besondere Adynamie und das Auftreten von addisonartigen Pigmentierungen an der Haut auszeichnete.

Ich sah die damals 32-jährige, verheiratete Dame, Mutter dreier gesunder Kinder, zuerst am 22-X-1909, als das Bestehen ihrer Anaemie bereits etwa 1 Jahr lang sichergestellt war. Sie fühlte sich zwar sehr matt und hatte wenig Appetit, ging aber doch noch herum und suchte mich in meiner Ordination auf. Ihre oralen Beschwerden waren gerade geringer, sie hatte

*) Wiener med. Wochenschr., 1911, Nr. 9.
**) Med. Klinik, 1911, Nr. 19.

auch nur eine umschriebene Rötung der Schleimhaut an der Innenfläche der Unterlippe, sonst vollkommen normale Mund- und Rachenschleimhaut; die Hautfarbe war blaß und wachsgelblich, Drüsenschwellungen, Ödeme fehlten; der untere Teil des Brustbeines und das Schienbein waren deutlich druckschmerzhaft, die Milz war eben tastbar, die Leber kaum vergrößert. Lungen normal, die Herzdämpfung nach rechts etwas verbreitert; systolisches Geräusch an der Spitze, nach Bewegung leichter Galopp. Nonnensausen am Halse. — Die Blutuntersuchung ergab: R. = 2,203.000, Hb. (Sahli corr.) = 51%, F.J. = 1.14; W. = 3840, davon sind: Ly. = 35.26%, Gr. E. = 3.47%, Myel. + Plz. = 1.15%, Eos. = 1.44%, Mz. = 0.29% und Pol. Neutr. = 58.39%. — Morphologisch das ausgesprochene Perniziosabild, auf das ich jetzt im einzelnen nicht mehr eingehe.

Die Kranke ging nun in das Kurhaus auf dem Semmering, wo sie aber schon nach 2 Tagen dauernd bettlägerig wurde. Die anfänglich noch in Fortsetzung einer schon früher begonnenen Kur gemachten Kakodylinjektionen wurden wegen ihrer ersichtlichen Erfolglosigkeit ausgesetzt und es ging immer schlechter.

Da wurde G r a w i t z zu der Kranken berufen, der sein Regime anordnete. Dieses wurde nun durch 4 Wochen genauestens durchgeführt, trotz der großen Beschwerden, welche die Magenspülungen der Kranken machten. Von einer Besserung war aber keine Rede, die Kranke kam vielmehr weiter herunter, bis ihr ein anderer Internist wieder erlaubte Fleisch zu essen; nur die Darmspülungen wurden weiter fortgesetzt. Auch jetzt keine Besserung.

Ich sah die Kranke in diesem wesentlich verschlechterten Zustande am 27-XII-1909 zum zweiten Male. Sie war hochgradig blaß, wachsfahl, lag kraftlos im Bette, selbst das Sprechen strengte sie an. Starke Schmerzhaftigkeit des Knochensystemes, Neigung zu Herzgalopp, sonst im wesentlichen gleicher Befund wie im Oktober. — Im Blute:

R. = 1,490.000, Hb. (Sahli corr.) = 35—36%, F.J. = 1.19; W. = 2650 mit 37.53% Ly. usw. — Erbl. ca 20 im mm³. — Gleich nach Neujahr 1910 wurde die Kranke nach Wien gebracht und hier wurde nun nach eingehender Beratung von Chirurgen und Internisten eine Bluttransfusion beschlossen, welche am 15-I-1910 durchgeführt wurde. Bis dahin wurde Glyzerin mit Zitronensaft gegeben. Am Tage vor der Transfusion ergab die Blutuntersuchung bei unserer Kranken:

R. = 1,050.000, Hb. (Sahli corr.) = 26%, F.J. = 1.24; W. = 2450, darunter: Pol. Neutr. + Eos. = 49.32%, Myel. + Myelbl. = 2.71%, Gr. E. = 3.62%, Ly. = 44.34% = 1090 im mm³. Erbl. = ca. 180 im mm³, davon etwa $^1/_3$ ausgesprochene Megaloblasten; reichlich Polychromasie, zum Teile sehr hohen Grades.

Es war also ein weiterer Erythrozytensturz eingetreten, aber es zeigten sich jetzt im Vergleiche zu der letzten Untersuchung auffällig viel stärkere Zeichen von Markreaktion. — Als Blutspender wurde ein junger Mann von strotzender Gesundheit gewählt, der über 6 Millionen Erythrozyten und 105 bis 108% Haemoglobin hatte. Wassermann negativ. Eine Probe auf Isohaemolysine wurde leider nicht vorgenommen. Bei der von einem Chirurgen durchgeführten Transfusion wurden ca. 160 cm³ des defibrinierten Blutes

in die Vena cubitalis sehr langsam eingespritzt. Während der zweiten Hälfte der Transfusion bereits trat deutliche Zyanose auf, Brechreiz und schließlich Erbrechen, während der Puls unverändert blieb und keine ersichtliche Spannungsverminderung zeigte. Gleich nach Zurückbringung der Kranken aus dem Operationssaale in ihr Krankenzimmer trat heftiger Schüttelfrost auf, der $1\frac{1}{2}$ Stunden dauerte; Temperatur am Schlusse des Frostes 39.9°, Puls 128. Zugleich Dyspnoe, geringe Zyanose, dann Schweiß; am Nachmittage des gleichen Tages Temperatur 38.3°—38.6°, den ganzen Tag über heftiger Kopfschmerz und im Laufe des Nachmittags Entleerung von 300 cm^3 eines intensiv rotbraun gefärbten trüben Urins. Dieser enthält (2 Portionen untersucht) 1.8 und 1.7‰ Albumin, große Mengen von Haemoglobin und läßt ein außerordentlich reichliches braunes Sediment ausfallen, das hauptsächlich aus braungefärbtem Detritus, zahlreichen hyalinen und intensiv braun gefärbten granulierten Zylindern neben Schleim, Eiterkörperchen in mäßiger Zahl und Plattenepithelien bestand. Dagegen waren weder erhaltene noch ausgelaugte Erythrozyten zu sehen.

Die Kranke erhielt Sauerstoffinhalationen, Champagner, schwarzen Kaffee und geringe Dosen von Morphium subkutan. Nachts darauf nur teilweise geschlafen, sonst unruhig. Der während der Nacht entleerte Urin ist bereits heller gefärbt und der Morgenharn vom 16-I. ist makroskopisch nicht mehr als blutig zu erkennen. Er enthält nur mehr Spuren von Eiweiß und Blutfarbstoff, noch einen gelbgefärbten Detritus, aber keine Zylinder mehr. Temperatur an diesem Tage bis 38.1°, Kopfschmerz, große Schwäche, Schlafsucht, etwas Nasenbluten. Am 17-I. ist die Temperatur bis 37.0° gesunken. Aussehen schlechter als je vorher. Außerordentlich große Mattigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlafsucht; Paraesthesien an den Fingern. Leberrand etwa 2 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens, deutlich druckschmerzhaft. Es beginnt genau zur regelmäßigen Zeit die Menstruation. Ausbruch von Herpes labialis. Diurese reichlicher.

Die an diesem Tage (zweiter Tag nach der Transfusion) vorgenommene Blutuntersuchung ergibt:

R. = 898.000, Hb. (Sahli corr.) = 21%, FJ. = 1.17; W. = 2140, darunter sind: Pol. Neutr. = 65.83%, Myel. + Myelbl. = 1.55%, Eos. = 2.07%, Mz. = 0.51%, Gr. E. = 3.62%, Ly. = 26.42% = 570 im mm^3. Erbl. = ca 80 im mm^3. Morphologisch ist der Befund jenem vor der Transfusion, speziell was Form und Größe der Erythrozyten betrifft, absolut gleich, doch findet sich viel weniger Polychromasie.

Das elende Allgemeinbefinden dauert auch noch die nächsten Tage an; quälender Durst. Wegen Schlaflosigkeit (trotz Medinal) muß zu Morphiuminjektionen gegriffen werden. Objektiver Befund unverändert. — Am 19-I. ergibt eine weitere Blutuntersuchung:

R. = 850.000, Hb. (Sahli corr.) = 18%, FJ. = 1.06; W. = 2040, mit 61.42% Pol. Neutr. und 28.26% Ly. = 570 im mm^3. Erbl. = 70—80 im mm^3, zumeist vergrößerte Normoblastentypen. Äußerst wenig Polychromasie. — In den nächsten Tagen bessert sich der Zustand vielleicht um eine Spur, aber es tritt eine Schmerzhaftigkeit des ganzen Kolons auf. Wiederholtes Erbrechen und Übelkeiten. Herpes eingetrocknet; Menstruation

ziemlich abgeschlossen. Quälender Durst. Es werden zweimal 300 cm³ 0.9%iger Kochsalzlösung subkutan einverleibt.

Am 23-I-1910 im Blute:

R. = 877.000, Hb. (Sahli corr.) = 21%, FJ. = 1.20; W. = 2090, darunter Ly. = 35.10% = 730 im mm³. Erbl. = ca 20 im mm³. Wieder einige polychromatische Zellen. — In den folgenden Tagen beginnt die Kranke etwas mehr zu sich zu nehmen, hauptsächlich Milch in kleinsten Portionen; das Erbrechen hat aufgehört. Dagegen quälende Schmerzen und zeitweiliger Tenesmus und Durchfall infolge der bestehenden Kolitis. — Im Blute am 27-I.:

R. = 821.000, Hb. (Sahli corr.) = 20%, FJ. = 1.20; W. = 2330, darunter Ly. = 33.33% = 780 im mm³. Erbl. = 50—60 im mm³; mehrere Myelozyten. — Am 31-I. bei im wesentlichen unverändertem Zustande:

R. = 877.000, Hb. (Sahli corr.) = 20—21%, FJ. = 1.17; W. = 2800, mit 36.9% Ly. = 1030 im mm³, und ca 30 Erbl. im mm³.

Da nun 16 Tage seit der Transfusion verstrichen sind und sowohl Erythrozytenzahl als Haemoglobingehalt tiefer stehen als vor dem Eingriffe und sich nicht zu heben vermögen, und da weiters auch das subjektive Befinden noch schlechter ist, so empfehle ich von heute (31-I-1910) ab den Gebrauch von Fowler'scher Lösung, zweimal täglich 3 Tropfen der Mischung aa partes. — Am 5-II. finde ich die Kranke entschieden etwas frischer. Sie ist weniger apathisch, lächelt bereits wieder, spricht verhältnismäßig angeregt, während sie früher apathisch dalag. Dickdarm und Leber noch empfindlich, aber keine Durchfälle mehr, kein Erbrechen. Pat. ißt aber wenig, beinahe nur Milch.

Blutbefund vom 5-II-1910 (Arsenmischung 2 mal täglich 5 gtt.):

R. = 998.000, Hb. (Sahli corr.) = 21%? (schlechte Beleuchtung), FJ. = 1.05?; W. = 2000, dabei Ly. = 45.55% = 910 im mm³. Nur ganz vereinzelte Erythroblasten, spärlich Polychromasie. — In den nächsten Tagen etwas wechselndes Befinden, aber jedenfalls ist die Kranke deutlich frischer als die ganze frühere Zeit nach der Transfusion. Es wird beschlossen, die Reise in die Heimat der Kranken unter den allergrößten Vorsichtsmaßregeln durchzuführen, und zwar am 9-II-1910. Vorher ergibt eine neuerliche Blutuntersuchung am 9-II-1910 (Arsenmischung 6 + 7 gtt.):

R. = 1,097.000, Hb. (Sahli corr.) = 26%, FJ. = 1.23; W. = 2220, darunter: Ly. = 33.00% = 730 im mm³. Pol. Neutr. = 63.0%. Myel. = 1.00%. — Erbl. = ca 50—60 im mm³.

Ich sah die Kranke wieder am 17-X-1910 in ihrer Heimat. Sie hatte die Reise dahin am 9-II. gut überstanden, nahm die Arsentropfen weiter, und erfreulicherweise trat eine recht bedeutende und rasche Besserung des Blutbefundes ein. Die Erythrozytenwerte standen schließlich im Juni weit über 3 Millionen, der Haemoglobingehalt um 65%; aber das Allgemeinbefinden blieb eigentlich unverändert schlecht. Die Kranke konnte sich absolut nicht erheben, nicht einmal im Bette, und klagte über Schmerzen in allen Gliedern. Da jetzt auch die schon früher (auf dem Semmering) bemerkte Pigmentation auffälliger hervortrat, dachte ein neuer Konsiliarius an einen Addison und empfahl Nebennierentabletten, welche die längste Zeit, aber ohne jeden merklichen Erfolg gegeben wurden.

Die Adynamie macht vielmehr den Eindruck einer psychisch bedingten hysterischen Erscheinung, welcher Meinung auch ein beigezogener Neurologe ist, der die Kranke schon lange vor ihrer Perniziosa als hysterisch kannte; im Affekt ist nämlich von Adynamie nichts zu merken. Die Kranke hat in letzter Zeit Injektionen mit Natrium arsenicosum 0.10 : 10.0 bekommen.

Objektiv ist nur das verhältnismäßig frische Aussehen und der sogar etwas gehobene Ernährungszustand gegenüber dem letzten Winter anzumerken, sonst ist das Bild eigentlich unverändert. Im Blute finden sich:

R. = 1,786.000, Hb. (Sahli corr.) = 48%, FJ. = 1.35; W. = 1680, darunter Ly. = 44.37% = 750 im mm³, Pol. Neutr. = 42.39%, Neutr. Myel. = 0.66%, Eos. = 3.31%, Mz. = 0.66%, Gr. E. = 8.61%. Erbl. = 40—50 im mm³. Mäßig reichlich Polychromasie.

Seither habe ich die Kranke nicht mehr gesehen. Ich habe nur gehört, daß sie im Sommer 1911 ihrem Leiden erlegen ist.

Ich habe aus dem Verlaufe der stürmischen Reaktion unserer Kranken auf die Transfusion sofort den Schluß gezogen, daß es sich nur um eine ganz akute haemolytische Attacke handeln könne und daß also Isolysine wirksam gewesen sein mußten, welche nicht nur die eingeführten fremden Erythrozyten vollzählig in der kürzesten Zeit vernichteten, sondern auch noch einen weiteren Fortschritt der Autolyse herbeiführten. Ich stellte mir für die Zukunft schon damals die Aufgabe, nie mehr eine Transfusion ohne vorherige Prüfung auf das Vorhandensein von Isolysinen vornehmen zu lassen, ehe noch diese Forderung auf dem Kongresse für innere Medizin im April 1910 von Schultz erhoben worden war. — Das vorliegende Beispiel wird hoffentlich genügen, um die Notwendigkeit einer solchen Prüfung für jedermann klar zu machen und in Zukunft den Kranken so unangenehme Begleiterscheinungen einer Transfusion zu ersparen.

Es ist allerdings, wie Morawitz betont, noch niemals ein tödlicher Ausgang als unmittelbare Folge einer solchen akut-haemolytischen Attacke eingetreten, aber jedenfalls sind derartige Vorkommnisse in Zukunft zu vermeiden; meiner Kranken war es während ihrer ganzen Krankheit nie so schlecht gegangen, als die ersten zwei Wochen nach der Transfusion. Allerdings erholte sie sich dann, wenigstens was den Blutbefund betrifft, auch der Ernährungszustand hob sich etwas; aber die schlechte Einwirkung auf das von vorneherein überempfindliche Nervensystem war eine so nachhaltige, daß die Kranke trotz bedeutender objektiver Besserung sich nicht einmal mehr aufzu-

setzen vermochte, während sie vordem bei schlechterem Befunde umhergegangen war.

Hatte nun aber die Transfusion in unserem Falle auch eine günstige Wirkung?

Das ist eine außerordentlich schwer zu beantwortende Frage. Nach allen mir ausführlich zugänglich gewordenen Mitteilungen über die Transfusionswirkung muß man es als Regel hinstellen, daß diese zwar nicht sofort, aber doch nach 3—4 Tagen, oder sagen wir noch etwas liberaler bis Ende der 1. Woche nach dem Eingriff ersichtlich wird und dann auffällig rasche Fortschritte macht. Das ist nun allerdings in unserem Falle ganz gewiß nicht geschehen. 12 Tage nach der Transfusion hatte die Kranke den niedrigsten Erythrozytenstand, den sie während der Beobachtung überhaupt erreichte, und am 16. Tage darnach ist er noch immer tiefer als am 2. Tage. — Während bis dahin seit dem Eingriff eine rein symptomatisch-exspektative Behandlung durchgeführt worden war, empfahl ich jetzt, da die Wirkungslosigkeit der Transfusion offenkundig sei, zu neuerlicher Arsenbehandlung, und zwar zu Fowler überzugehen. Und nun tritt wirklich unmittelbar darnach eine Besserung, allerdings geringen Grades ein, die wohl kaum noch auf die winzigen Anfangsdosen von Arsen zurückgeführt werden darf, die ich vielmehr als den Ausdruck einer spontanen Erholung des Markgewebes ansprechen möchte.

Ich kann mich aber trotz der langen Zwischenzeit des Eindruckes nicht erwehren, daß die Ermöglichung dieser spontanen Erholung doch indirekt der Transfusion gutzuschreiben sei. Denn vorher war die Kranke zweifellos in einem Zustande fortschreitender Haemolyse gewesen, welche sich in der raschen Verminderung der Erythrozytenzahl und auch in der durch eine gegenüber früher sehr beträchtliche Anzahl von ausgeschwemmten Myelozyten und Erythroblasten gekennzeichneten akuten Markschädigung abspiegelt. Nach der Transfusion wurde zwar bei der nun zu dem schweren Allgemeinbilde und zur Haemoglobinurie führenden stürmischen Lyse des eingespritzten Blutes auch noch ein Teil der eigenen Erythrozyten zerstört, aber die Zeichen der fortdauernden Markschädigung verschwanden geradezu auffällig aus dem Blute, es trat eine Ruhepause ein, welcher dann nach mehr als 2 Wochen eine Erholung folgte. Jetzt setzte offenbar zur richtigen Zeit die Arsenbehandlung

ein und war nun, wie ich meine, imstande, durch das Hintanhalten der Bildung neuer Mengen von haemolytisch wirksamen Stoffen der Markerholung durch mehrere Monate freien Spielraum zu schaffen. — So würde ich heute bei ruhiger Überlegung die Sachlage beurteilen.

Nach diesen Auseinandersetzungen vermögen Sie wohl schon meine Auffassung von der Bedeutung und dem Werte der Bluttransfusion bei der Perniziosa zu erkennen. Eine Heilung der Krankheit vermag sie ebensowenig herbeizuführen wie die Arsenbehandlung, ihre Bedeutung aber scheint mir darin zu liegen, daß durch die Injektion fremder Erythrozyten, die ja nach den wenigen bisherigen Beobachtungen haemolytischen Einflüssen gegenüber leichter zugänglich sein dürften als die hiegegen resistenteren eigenen Erythrozyten des Kranken selbst, für die haemolytisch wirksame Krankheitsschädlichkeit gewissermaßen ein besonders haptophorer Körper in den Kreislauf des Kranken gebracht wird, welcher die haemolytische Schädlichkeit auf sich ablenkt und bindet. Das geschieht anscheinend wenigstens in den Fällen, in welchen ein günstiger Erfolg zu Tage tritt, so vollkommen, daß in der Autohaemolyse ein Stillstand erfolgt, daß für einige Zeit auch die toxische Schädigung des Markgewebes selbst wegfällt und dieses daher imstande ist, durch lebhafte Zellneubildung eine auffällige Besserung des Blutbildes herbeizuführen. In den Fällen, in welchen der Erfolg ausblieb, müssen bei Annahme dieser Auffassung die Verhältnisse eben so liegen, daß eine derartige Absorption der Krankheitsschädlichkeit durch die injizierten Erythrozyten nicht oder nur in ganz unzulänglichem Ausmaße zustande kommt. In keinem Falle aber kann die etwa eintretende Besserung auf die funktionelle Mitwirkung der neueingebrachten fremden Erythrozyten im kranken Organismus zurückgeführt werden.

Nach alldem stehe ich also nicht auf dem Standpunkte, daß die Bluttransfusion aus der Behandlung der perniziösen Anaemie auszuschalten sei, sondern meine, daß sie unter Berücksichtigung der notwendigen Vorsichtsmaßregeln in geeigneten Fällen durchgeführt werden solle. Die glänzendsten Wirkungen dieses Behandlungsverfahrens dürften nach den bisherigen Mitteilungen zwar nicht auf dem Gebiete der eigentlichen Perniziosa, sondern auf jenem der symptomatischen haemolytischen Anaemien, etwa bei den Formen, welche puerperale septische

Infektionen häufig begleiten, zur Beobachtung gelangen. Hier wird man sich also besonders rasch und leicht zur Vornahme einer Transfusion entschließen.

Bei der echten Perniziosa aber würde ich die Behandlung niemals etwa mit einer Transfusion beginnen oder eine solche auch nur von vorneherein in Aussicht nehmen. Immer werde ich vielmehr, abgesehen von der allgemeinen hygienisch-diätetischen Behandlung und der etwa wünschenswert erscheinenden Berücksichtigung einzelner Krankheitsäußerungen (Herz, Magensekretion, Darmtätigkeit), zunächst eine interne Arsenbehandlung mit Fowlerscher Lösung einleiten, in der Erwartung, daß sie imstande sein dürfte, die Bildung der Krankheitsschädlichkeit einzuschränken und so der Markreaktion das Übergewicht zu verschaffen. Wird aber die Krankheitsschädlichkeit so übermächtig, daß das Arsen sich als unwirksam erweist, so dürfte die Zeit gekommen sein, wo zunächst durch einen Gewaltakt, also eine Bluttransfusion, die Schädlichkeit gebunden und somit möglichst weitgehend ausgeschaltet wird, um hiedurch für eine neuerliche Arsenbehandlung günstige Chancen zu schaffen. Sollte die Transfusion allein schon eine wesentlich günstige Einflußnahme erzeugen, so kann man ja mehrere Wochen mit der Arsenbehandlung zuwarten, wenn nicht, so ist jedenfalls die Arsenbehandlung ziemlich bald nach der Transfusion wieder zu versuchen; es ist sehr leicht möglich, daß sie jetzt wirksam wird, selbst wenn sie vorher versagte.

Ob nicht die Transfusion in minderschweren Fällen auch durch wiederholte kleine Blutinjektionen in die Venen oder durch derartige intraglutaeale Injektionen ersetzt werden könne, ist heute noch eine offene Frage; das muß noch studiert werden. Ich selbst habe gar keine Erfahrungen über diese Maßnahmen. Wenn man aber eine Transfusion macht, ist jedenfalls eine vorausgängige Probe auf das Vorhandensein von Isoagglutininen und Isohaemolysinen zwischen den beiden zur Mischung bestimmten Blutarten durchzuführen, da man nur beim Fehlen derartiger Stoffe mit einiger Sicherheit darauf rechnen darf, daß schwere unmittelbare Störungen nach der Transfusion ausbleiben werden. In verzweifelten Fällen würde ich mich in Zukunft aber auch durch das Vorhandensein solcher Stoffe oder durch die technische Unmöglichkeit, ihr Vorhandensein oder Fehlen in der Geschwindigkeit noch feststellen zu können, noch immer nicht abhalten lassen, doch eine

Transfusion zu wagen, weil die Erscheinungen der akuten Isolyse zwar sehr schwere und stürmische sind, aber einen tödlichen Ausgang doch nach allen bisherigen Erfahrungen niemals herbeiführen.

Alle übrigen früher angeführten und nicht von vorneherein als unlogisch und aussichtslos zu kennzeichnenden Behandlungsverfahren würde ich nur teils als Füllmittel zwischen anerkannt wirkungsfähigen Maßnahmen oder solatii causa zur Anwendung bringen.

Damit glaube ich jetzt das Kapitel der echten und typischen perniziösen Anaemie endgültig abschließen zu können.

41. Vorlesung.

(VIII. Ein zweiter Typus kryptogenetisch-haemolytischer Anaemien.)

An die eigentliche perniziöse Anaemie schließen sich nun eine ganze Reihe kryptogenetischer anaemischer Zustände an, welche zweifellos auch auf einer primären toxischen Haemolyse beruhen und welche dementsprechend in vieler Hinsicht im klinischen Bilde und im Verlaufe und wohl zum Teile auch im haematologischen Befunde große Ähnlichkeiten mit der Perniziosa aufweisen, ohne aber in allen wesentlichen Punkten ihrem Bilde zu entsprechen. Es ist nicht kleinliche Formenreiterei, wenn ich diese Anaemien von der Perniziosa abtrenne, insolange wenigstens, als nicht die Ätiologie aller dieser Krankheitszustände erkannt und etwa als gleich sichergestellt wurde, sondern diese Trennung entspricht teils dem didaktischen Bedürfnisse, die Perniziosa selbst möglichst klar zu umschreiben und abzugrenzen, teils der Überzeugung, daß die jetzt zu besprechenden Erkrankungsformen entweder in der Ätiologie oder aber in der auf die krankmachende Schädlichkeit erfolgenden Reaktion des Organismus ganz wesentlich von der eigentlichen Perniziosa unterschieden sind, oder nach den vorliegenden Tatsachen logischerweise unterschieden werden müssen. Ich kann mich nicht dazu entschließen, sie einfach als atypische perniziöse Anaemien zu bezeichnen, weil ich von der Wesensgleichheit der ätiologischen Schädlichkeit nicht überzeugt bin, weil mir vielmehr manche Befunde, von denen ja später im einzelnen gesprochen werden wird, wenigstens bei einem großen Teile der Fälle für eine Wesensverschiedenheit der Krankheitsursache zu sprechen scheinen; ich benenne diese Formen also lieber

als «perniziosaartige haemolytische Anaemien», wobei ich mir wieder des Umstandes bewußt bin, daß in dieser Gruppe vorläufig Krankheitszustände von vielleicht ganz verschiedener ätiologischer Bedeutung miteinander vereinigt sind, insolange wenigstens, bis die ätiologische Forschung eine weitergehende Klärung bringt.

Rückblick auf die Besprechung des haemolytischen Ikterus.

Ich habe von dem Vorkommen derartiger Krankheitsformen schon in den die Besprechung der Perniziosa einleitenden Vorlesungen wiederholt und zum Teile sogar ganz ausführlich gesprochen, ja von einer Gruppe dieser Erkrankungen habe ich bereits das ganze klinische Bild und auch die wesentlichen haematologischen Befunde erörtert; das ist die Gruppe des haemolytischen Ikterus. Sie erinnern sich daran, daß wir in ihr wieder zwei Untergruppen kennen gelernt haben, einen angeborenen bezw. familiären und einen erworbenen haemolytischen Ikterus, und daß die Fälle des letzteren sich einmal mehr dem familiären Typus, ein andermal aber ganz bedenklich dem Bilde der rekurrierend verlaufenden Perniziosa nähern. Bezüglich aller Einzelheiten verweise ich auf die frühere ausführliche Darstellung dieses Kapitels. Hier sei nur noch einmal hervorgehoben, daß es trotz dieser zum Bilde der Perniziosa überleitenden Formen dermalen doch nicht möglich ist, eine lückenlose Verbindungsreihe zu ihr herzustellen und die ganze Serie von primär-haemolytischen Krankheitsformen nur als die Glieder einer Kette aufzufassen, wie ich das selbst vor wenigen Jahren versucht habe. Vielleicht ist das in Zukunft einmal möglich — vielleicht aber schafft diese Zukunft auch durch Klarstellung der Ätiologie noch schärfere Trennungsmerkmale zu Tage, als wir uns heute vorzustellen vermögen.

Beziehungen des haemolytischen Ikterus zu den im folgenden zu besprechenden Krankheitsbildern.

Dagegen möchte ich schon jetzt die Meinung aussprechen, daß die Formen des erworbenen haemolytischen Ikterus innige Zusammenhänge mit einem von mir wiederholt beobachteten Typus von kryptogenetischen haemolytischen Anaemien aufweisen, welcher sich durch sein Blutbild und zumeist auch durch auffällige klinische Befunde von der Perniziosa unterscheidet, in seinem Verlaufe aber eine große Ähnlichkeit mit ihr aufweist. Es handelt sich um schwere Krankheitsbilder von rekurrierendem, schließlich zum Tode führenden Verlaufe, bei denen neben einem morphologisch vom Typus der Perniziosa abweichenden Blutbilde teils auffällige und dem Bilde der Perniziosa fremde Erscheinungen von seiten der Leber und Gallenwege oder eine

auffällig starke Schwellung der Milz, oder beide zugleich eine klinisch hervorstechende Rolle spielen. Eine Einheitlichkeit in der klinischen Symptomatologie kann ich nicht behaupten, nur das Blutbild ist in den von mir beobachteten Fällen geradezu typisch gleichartig und hat in der Morphologie eine weitgehende Ähnlichkeit mit jenem Bilde, das ich bei dem einen (ersten) von Stejskal als «haemolytischer Ikterus» beschriebenen Falle im Abklingen einer akuten haemolytischen Episode später gesehen habe. Alle meine Fälle kamen früher zur Beobachtung und ich verfüge über keine Resistenzbestimmung der Erythrozyten bei ihnen. Es ist also durchaus möglich, daß ihnen eine Resistenzverminderung der Erythrozyten zukäme und daß sie dann durch ein augenfälliges Symptom mit jenen Formen von haemolytischem Ikterus zu einer organischen Einheit verbunden werden, welche im klinischen Bilde und im Verlaufe viel eher einer schweren rekurrierenden haemolytischen Anaemie als etwa den gutartigen Formen von konstitutionellem haemolytischem Ikterus entsprechen. Diese Frage wird erst durch weitere systematische Untersuchungen an derartigen, bei uns allerdings anscheinend recht selten auftretenden Erkrankungen gelöst werden können, wie ja überhaupt die Abgrenzung innerhalb des in Rede stehenden Gebietes von primär-haemolytischen Krankheitsbildern erst eine Aufgabe der Zukunft ist.

Ich habe schon in der ersten Beobachtung dieser Art ein besonderes, von der Perniziosa abweichendes und zu trennendes, ihr aber doch nahestehendes Krankheitsbild erkannt und habe die späteren Fälle dieser Art in meinem persönlichen Sprachgebrauche stets als «perniziosaartige haemolytische Anaemien vom Typus S.» nach dem Eigennamen der zuerst beobachteten Kranken bezeichnet. Ich vermeide es nach den früher entwickelten Grundsätzen unbedingt, von «atypischen» Fällen perniziöser Anaemie zu sprechen, weil damit der Verwirrung alle Pforten geöffnet würden. Ich kenne nur eine Perniziosa mit ihrem unverkennbarem Typus und perniziosaartige oder perniziosaähnliche haemolytische Anaemien, welche entweder klinisch oder haematologisch oder in beiderlei Hinsicht von der Perniziosa abweichen. Alle diese besonderen Typen werden von mir nach ihrer Pathogenese gemeinsam und einfach als «haemolytische Anaemien» bezeichnet und im Einzelfalle durch irgend ein ihr Bild näher charakterisierendes, aber nichts präjudizierendes

Beiwort gekennzeichnet; das scheint mir heute der einzige gangbare Weg zu sein, da die weitere Klassifizierung und Abgrenzung erst nach Vorliegen einer reichen und genau beobachteten Kasuistik derartiger Fälle wird gegeben werden können.

In diese Gruppe der perniziosaartigen oder perniziosaähnlichen primär-haemolytischen Anaemien kryptogenetischen Ursprungs gehört also der von den französischen Autoren entdeckte und beschriebene Typus des familiären bezw. konstitutionellen und jener des erworbenen haemolytischen Ikterus, und hieher gehört auch der von mir schon früher beobachtete «Typus S.», wenn Sie mir gestatten, diese vorläufige Bezeichnung der Kürze halber auch hier beizubehalten.

Haemolytische Anaemien vom «Typus S».

Ich habe 4 Fälle gesehen, welche ich dem Typus S. zuzurechnen geneigt bin, und möchte glauben, daß ich am besten imstande sein werde, Ihnen die haematologische und klinische Eigenart dieser Gruppe vor Augen zu führen, wenn ich Ihnen zunächst die Krankheitsgeschichte und das klinische Bild des Falles der Frau S. zur Kenntnis bringe.

Krankheitsgeschichte des Falles S.

Die Kranke kam, 66 Jahre alt, am 8-IV-1904 zum ersten Male auf der Klinik Neusser in meine Beobachtung.

Die Vorgeschichte ergab folgendes: Familiengeschichte belanglos. Als Kinderkrankheiten werden Fraisen und Masern angegeben. Im 13. Lebensjahre war Patientin schon sehr gut entwickelt und bekam die Menstruation, die regelmäßig blieb. In der Folgezeit war Patientin gesund und kräftig, sie hatte 4 normale Entbindungen. Seit 35 Jahren Neigung zu Bronchialkatarrhen mit Steigerung im Herbst und Frühjahr; vor 10 Jahren eine sehr kurzdauernde, diphtherieähnliche Halsentzündung ohne Folgezustände. — Die jetzige Erkrankung begann durchaus schleichend vor ungefähr einem Jahre, und die Kranke weiß keine weitere Ursache anzugeben, als daß sie viel Aufregungen und ungewohnte materielle Sorgen durchzumachen hatte. Sie konnte sich zumeist nur schlechter ernähren als früher und erholte sich angeblich sehr rasch wieder, wenn sie sich besser zu pflegen vermochte. Ihre Beschwerden bestanden in allgemeiner Schwäche und dem Gefühle innerer Hitze; hie und da scheinen Magenstörungen bestanden zu haben, über Atemnot und Herzbeklemmung aber klagte sie nicht. Anfangs Februar 1904 erkrankte sie dann mit intestinalen Störungen, indem abwechselnd Durchfälle und Verstopfung auftraten; dabei bestand hie und da auch Erbrechen und heftiger Durst. Ungefähr zur gleichen Zeit bemerkte die Kranke zum ersten Male, daß sie blaß werde und gelblich aussehe, sie fühlte sich sehr schwach, bekam Kurzatmigkeit und Herzklopfen bei raschem Gehen

und Stiegensteigen, ebenso Kopfschmerzen von klopfendem Charakter, besonders im Hinterhaupte; außerdem konnte sie nachts wegen häufigen Ohrensausens oft nicht schlafen. Nasenbluten, blutiger Stuhl, blutiges Erbrechen waren nie vorhanden; ebenso fehlten Sehstörungen. Einen Bandwurm hat sie nie gehabt; für Potus und Lues ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte.

Die Vorgeschichte gibt also ein Bild, wie wir es ganz gewöhnlich bei einer Perniziosa zu sehen bekommen. Diesen Eindruck verstärkt bei der Untersuchung noch das sehr blasse, wachs- bis strohgelbe Kolorit der Haut und der Skleren. Die Kranke ist kräftig gebaut, hat auch noch einen reich entwickelten Fettpolster. Zeitweilig leichte subfebrile Temperatursteigerungen. Keine Ödeme, keine Hautblutungen. Am Schädel nichts Abnormes. Hysterische Psyche. Im Augenhintergrunde beiderseits verwaschene Papillengrenzen, rechts spärliche, links zahlreichere Netzhautblutungen mit hellem Fleck in der Mitte (Retinitis haemorrhagica). — Zunge blaß und etwas trocken, Mandeln nicht vergrößert, ebensowenig die Drüsen am Halse und anderswo am Körper. In den Halsvenen Nonnensausen und negative Pulse.

Weiter Brustkorb. Randblähung der Lungen vorne, sonst nur verschärftes und basal etwas rauhes Atmen. — Das Herz erscheint deutlich, aber nicht hochgradig nach beiden Seiten erweitert; an der Spitze und präkordial ein deutliches systolisches, an der Basis ein kratzendes pneumokardiales Geräusch. Die Aortenpulsation im Jugulum tastbar. Die peripheren Gefäße sind mäßig rigide, Puls 96—110, weich.

Der Bauch ist aufgetrieben. Die Leber ist nicht deutlich abzugrenzen, aber sicher beträchtlich vergrößert; es besteht ein großer, am inneren Rande deutlich eingekerbter Milztumor. Leider fehlen in der Befundaufnahme genauere Angaben über die Größe der Schwellung beider Organe, ich kann mich jedoch genau erinnern, daß schon anfänglich sowohl Leber als Milz so auffällig über das bei der Perniziosa gewöhnliche Maß hinaus vergrößert waren, daß hierin allein ein Grund gegen die Stellung dieser Diagnose gesehen wurde. Die Milz reichte sicher etwa Handbreit unter den Rippenbogen herab und nach innen bis in die verlängerte Mamillarlinie oder selbst über sie hinaus. Die Leber war auffällig derb und plump. — Am Genitale bloß senile Atrophie. Knochenschmerzhaftigkeit bestand nicht. Im Harne ließ sich Urobilin nachweisen. Eiweiß fehlte; reiches Uratsediment.

Eine vorläufige unvollkommene Blutuntersuchung ergab rund: R. = 2,000.000, Hb. (Fleischl) = 31%, W. = 4900 mit etwa 25% Ly. und ½% Myel. Im nativen Präparate die Erythrozyten nicht in Geldrollen-, sondern in Häufchenbildung, nur geringe Form- und Größenunterschiede zeigend. — Die Patientin erhielt bei Bettruhe als Medikation Eisen-Arsenpillen und Sauerstoffinhalationen.

Ich selbst nahm die erste Blutuntersuchung erst am 15-IV-1904 vor und bekam folgenden Befund:

R. = 2,061.000, Hb. (Fl.-M.) = 39%, F.I. = 0.95; W. = 8700, darunter: Ly. = 25.06% = 2180 im mm³, Myel. = ca 0.8%, Mz. = 0.5%; Gr. E. reichlich. Eos. in normaler Zahl. Im Nativ- und Trockenpräparat erweisen sich die Erythrozyten als durchwegs farbstoffreich, sie zeigen herabgesetzte Rollenbildung, mäßige Größenunterschiede, sehr geringe Poikilozytose. Ausgesprochene Mikro- oder Megalozyten sind äußerst spärlich. Es

findet sich auffällig häufig Polychromasie, so häufig, daß in jedem Gesichtsfelde der Immersion einige polychromatische Zellen liegen; die Polychromasie ist aber zumeist nur geringgradig. Punktierte Erythrozyten sind selten. Kernhaltige Erythrozyten dagegen sind ziemlich zahlreich vorhanden (100 auf 1 mm^3 nach der Kammerzählung), sie zeigen durchwegs Normoblastentypus und gut erhaltene Kernstruktur; hie und da ist ihre Größe etwas erhöht, aber stets unter Beibehaltung des normoblastischen Zellcharakters. Ihr Protoplasma ist zumeist etwas polychromatisch.

Verlauf: In den nächsten Wochen keine Besserung. Wegen der gastro-intestinalen Störungen wurde außer der Eisen-Arsenmedikation und Sauerstoff zunächst eine Dosis Calomel, dann Menthol in Kapseln zu 0.1 g, dann Thymotal in Pulvern zu 0.5 g gegeben. — Die Stuhluntersuchung hatte verhältnismäßig viel grampositive Kokken, sonst nichts Auffälliges ergeben. Das subjektive Befinden der Kranken besserte sich allmählich etwas, der Blutbefund aber wies eine rückgängige Tendenz auf: Am 29-IV. wurden gezählt: R. = 1,900.000, W. = 6500, Hb. (Fl.) = 31%.

Am 7-V. untersuchte ich selbst wieder und fand: R. = 1,647.000, Hb. (Fl.-M.) = 38%, FJ. = 1.15; W. = 8600, darunter: Ly. = 20.0%, Gr. E. = 8.65%, Mz. = 0.5%, Myel. = ca 1/4%. Erbl. = 160—170 im mm^3. Morphologischer Befund wie früher. — In der Folgezeit vorübergehende leichte Magenbeschwerden, dann eine geringe Bronchitis. Im übrigen fühlt sich die Kranke, die bei gutem Wetter in den Garten getragen wird, zwar sehr schwach, aber sonst ziemlich wohl, so daß sie heimzukehren wünscht.

Eine vor der Entlassung aus der Klinik am 31-V. vorgenommene weitere Blutuntersuchung ergibt:

R. = 2,589.000, Hb. (Fl.-M.) = 46%, FJ. = 0.9; W. = 6250, dabei keine wesentliche Zunahme der Ly., nur ganz vereinzelte Myel. und 40 bis 50 Nbl. im mm^3. Über den morphologischen Befund liegt leider keine Notiz vor und Präparate von dieser Zeit besitze ich nicht mehr.

Die Kranke verließ also am 31-V-1904 die Klinik: Noch immer ausgesprochen blaß und gelblich, sehr müde, so daß sie nicht gehen konnte, etwas schlecht schlafend, leicht erregbar wie immer, aber bei gutem Appetit. Gewicht 68 kg gegenüber ursprünglich 70. — Sie ließ sich auf das Land bringen und erholte sich langsam aber sichtlich; die Farbe besserte sich, das Schwächegefühl ließ nach, Patientin konnte wieder herumgehen. Der Appetit blieb sehr gut. Dann ging die Kranke in ein Rekonvaleszentenheim, wo die Besserung raschere Fortschritte machte; die Kranke nahm um 14 kg zu, so daß sie 82 kg wog; die Gesichtsfarbe besserte sich bedeutend, der Appetit war vorzüglich, der Stuhl täglich regelmäßig, der Schlaf gut. Nur bei den häufigen Aufregungszuständen vorübergehende Durchfälle. Nach Aussage des Arztes im Rekonvaleszentenheim ging die Milzschwellung während dieser Besserung bedeutend zurück. Nach 2 Monaten verließ Patientin das Heim und ging wieder auf das Land, fühlte sich sehr wohl und kräftig.

Im Dezember 1904 stürzte sie im Zimmer und zog sich eine langedauernde und schmerzhafte Kontusion am linken Rippenbogen zu, die sie zu großer Ruhe zwang; dabei wurde sie noch stärker und fühlte sich wohl bis Ende Juli 1905. Sie verrichtete sehr viele häusliche Arbeiten und hatte um diese Zeit auch viele familiäre Zerwürfnisse und Kränkungen, welche sie für eine jetzt ziemlich rasch auftretende Verschlimmerung verantwortlich

macht. Der Appetit ging zurück, es trat Brechreiz ohne Erbrechen auf, starke Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit; Verstopfung und Durchfälle wechselten. Haut und Schleimhäute wurden wieder blässer und die Kranke bekam im Juli bereits wieder einen ausgesprochen gelben Ton ihrer Hautfarbe. Ich wurde jetzt einmal flüchtig zu ihr gerufen; sie war sehr unruhig, fahlgelblich, recht matt, die Milz war wieder sehr beträchtlich vergrößert — leider habe ich keine genaueren klinischen Aufzeichnungen mehr finden können. Die Blutuntersuchung vom 24-VII. 1905 ergab:

R. = 2,728.000, Hb. nicht bestimmt, F.J. aber nach dem Blutbilde zumindest 1.0; W. = 7300, darunter 30.55% Ly. = 2230 im mm³, 9.58% Gr. E., 0.3% Mz., vereinzelte Myel.; keine Erythroblasten. Im Trockenpräparate weisen die Erythrozyten nur geringe Größenunterschiede auf, doch ist ein beträchtlicher Teil der Zellen gerade merklich vergrößert und dabei in einem etwas verschiedenen, aber zumeist geringen Grade polychromatisch. Diese Zellen sind zum Teile von ganz normaler Form und haben auch eine einfache runde Delle. Zum Teile aber sind sie etwas unregelmäßig strukturiert und insbesondere ist dann die Delle etwas ungleichmäßig geformt, bogen- oder sichelförmig, mitunter geteilt. Kurzum diese Zellen nähern sich ganz deutlich jenen vergrößerten polychromatischen Zellformen, welche wir bei den akuten Blutungsanaemien als in großer Menge vorkommend kennen gelernt und als gequollene Erythrozyten gedeutet haben. Bei unserer Kranken ist vielleicht der fünfte Teil aller Erythrozyten dermalen so beschaffen, dagegen finden sich keine punktierten Erythrozyten. Sonst sind die Erythrozyten fast durchwegs normal groß oder um ein ganz geringes kleiner, nur ganz vereinzelt finden sich Mikro- und noch seltener Poikilozyten. Erythroblasten sind auch im Trockenpräparate selbst bei sehr langem Suchen nicht auffindbar. — Die Neutrophilen sind bis auf vereinzelte Myelozyten geradezu durchwegs von normaler Beschaffenheit, auch die großen Einkernigen und die Lymphozyten weisen keine Besonderheiten auf. Eosinophile sind spärlich vertreten. Die Blutplättchen sind deutlich, wenn auch nur in mäßigem Grade vermehrt.

Der Zustand der Kranken verschlechterte sich in den nächsten Wochen noch bedeutend, die Kranke wurde ganz gelb, außerordentlich hinfällig, die Milz soll sehr groß geworden sein, «über den ganzen Bauch hinunter gereicht haben». Ein neuerlicher Aufenthalt in dem früher besuchten Heime war erfolglos, erst in einem Pensionate besserte sich ihr Zustand wieder bedeutend. Die Hautfarbe und der Appetit wurden besser, der Brechreiz verschwand, die Milz wurde wieder wesentlich kleiner. Im Herbst 1905 hatte die Kranke wieder trefflichen Appetit und Schlaf, gute Farbe und konnte selbst ohne Beschwerden über die Stiegen laufen. Gegen Mitte November 1905 aber erkrankte sie, angeblich nach Genuß eines Hirns, bei dessen Verspeisen ihr ekelte, ganz unvermittelt wieder mit Brechreiz und Übelkeiten, sie fühlte sich matt; Kopfschmerzen, Herzklopfen, Hämmern im Kopfe und zunehmende Blässe stellten sich ein, das Körpergewicht nahm ab. Ende November steigerten sich die Erscheinungen rapid, die Haut wurde wieder gelb, in der Milzgegend trat Empfindlichkeit auf, der Urin war dunkel, wie blutfarben.

Bei diesem Zustande wurde ich am 30-XI-1905 wieder zu der Kranken gerufen und empfahl ihr nach der Untersuchung, sich auf meine Abteilung aufnehmen zu lassen. Im Blute hatte ich an diesem Tage gezählt:

R. = 2,734.000, W. = 7300, darunter: Ly. = 24.05% = 1750 im mm³, Gr. E. = 10.04%, Mz. und Myel. vereinzelt, Erbl. = ca 110 im mm³. — Im Trockenpräparate sind diesmal die Verhältnisse in noch ausgesprochenerem Grade von dem gleichen Typus wie zu Beginn der Beobachtung und bei der letzten Untersuchung: Ein sehr beträchtlicher Teil der Erythrozyten, vielleicht $\frac{1}{4}$ der Gesamtzahl, ist in ganz geringem Grade vergrößert und mehr oder minder deutlich, aber niemals sehr hochgradig polychromatisch; ein beträchtlicher Teil dieser Zellen hat aber hier viel deutlicher als bei den früheren Untersuchungen etwas unregelmäßige Form, erscheint ungleichmäßig in seiner Struktur, die Delle ist ganz unregelmäßig geformt, die ganze Zelle sieht manchmal wie angenagt aus. Wieder keine basophile Granulierung. Sonst sind die Erythrozyten diesmal etwas ungleicher in ihrer Größe, indem sich neben der überwiegenden Menge normaler Erythrozyten etwas häufiger verkleinerte und öfters auch birnförmige Gestalten finden. Es sind auch mäßig zahlreiche Erythroblasten vorhanden, fast ausschließlich gewöhnliche Normoblastentypen, hie und da aber auch eine vergrößerte Zelle mit Normoblastenkern oder ein Zwischentypus gegen die Megaloblastenform zu, jedoch kein einziger vollwertiger Megaloblast. Die Blutplättchen sind in etwa normaler Zahl vorhanden.

Der klinische Befund bei der Aufnahme ins Spital am 2-XII-1905 war folgender: Hochgradige Blässe mit wachsgelber Färbung der Skleren, des Gesichtes, der Hände. Ziemlich reichlicher Fettpolster, keine Ödeme; Temperatur normal. Sensorium frei. Schädel, Mundhöhle, Hals ohne Besonderheiten. Im Augenhintergrunde keine Blutungen zu sehen, auch keine Reste von früheren mehr vorhanden. Keine Drüsenschwellungen. In den Lungen nichts von Belang. — Herz geringgradig nach beiden Seiten erweitert; an der Spitze und präkordial ein schwaches systolisches Geräusch, über Pulmonalis und Aorta ein typisches kratzendes pneumokardiales Geräusch. Herzaktion regelmäßig, ca 90 Schläge in der Minute; Puls weich, Tonometer nach Gärtner 95 mm Hg. Pulsation der Aorta im Jugulum deutlich; keine Dämpfung über dem Brustbeingriffe. Der Brustbeinkörper ist stark druckschmerzhaft, das übrige Knochensystem aber nicht.

Der Bauch ist aufgetrieben, der Fettpolster hier aber merklich geschwunden. — Die Leber ist hochgradig vergrößert, ihr unterer Rand steht in der Mittellinie knapp oberhalb des Nabels, gut handbreit unterhalb der Spitze des Xyphoideus. Von hier verläuft der Rand horizontal bis in die rechte Mamillarlinie, um dann fast senkrecht nach unten umzubiegen und einen breiten, bis etwas unter die Nabelhorizontale herabreichenden Schnürlappen zu umgrenzen. Die Leber ist mäßig derb, glatt, nicht empfindlich; die Gallenblase ist nicht tastbar. Der obere Leberrand steht vorne am unteren Rande der 5. Rippe, rückwärts handbreit unter dem Schulterblattwinkel. — Die linke Bauchseite ist im ganzen etwas stärker vorgewölbt als die rechte, und zwar durch einen großen, derben, anscheinend nicht vollkommen glatten, sondern durch flache Erhabenheiten gekennzeichneten Tumor der Milz. Ihr innerer Rand tritt in der verlängerten Medioklavikularlinie unter dem linken Rippenbogen hervor, zeigt gleich unterhalb dieses eine Inzisur, verläuft dann leicht wellig nach innen und unten und steht unmittelbar oberhalb des Nabels nur mehr $1\frac{1}{2}$ Querfinger links von der Mittellinie. Von hier ab biegt der Milzrand polartig und brüsk nach außen und unten

um, sein tiefster Punkt steht 2 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen, fast in der Höhe der Spina anterior superior sinistra. In der linken Flanke läßt sich der hintere plumpe Milzrand etwa entsprechend der hinteren Axillarlinie deutlich tasten. Der obere Milzrand steht in der mittleren Axillarlinie an der 9. Rippe, der schräge Durchmesser des Organes vom oberen Dämpfungsrande bis zum tiefsten Punkte des Poles beträgt 25 cm. — Kein Aszites. Der Stuhl ist dunkelockerfarben, enthält nichts Abnormes. Insbesondere ist chemisch kein Blut nachweisbar. Im Harn ebenfalls kein Blut, kein Eiweiß; dagegen Urobilin.

Die Kranke erhält dreimal täglich 1 Arsenpille zu 1 mg. — Die Blutuntersuchung am 6-XII-1905 ergibt folgenden Befund:

R. = 1,715.000 (Absturz in einer Woche also um eine volle Million), Hb. (Fl.) = 33—35%, FJ. = 1.0; W. = 4050, darunter: Ly. = 27.12% = 1100 im mm³, Gr. E. = 7.66%, Mz. = 0.39%, Myel. = 0.20%; ganz vereinzelte Nbl., Eos. spärlich; der morphologische Befund an Erythrozyten und Leukozyten sonst unverändert gegen früher. Polychromasie wieder ziemlich zahlreich, zumeist mehrere derartige Zellen in jedem Gesichtsfelde der Immersion. Blutplättchen vermehrt.

Die Kranke befindet sich noch in einer langsam weiterschreitenden Verschlimmerung ihres Zustandes. Der Appetit wird geringer, der Schlaf schlechter, die Gesichtsfarbe ist deutlich subikterisch. Milz fast unverändert gegenüber früher. — Anfangs Jänner 1906 bessern sich Appetit und Schlaf wieder ein wenig; die Blutuntersuchung ergibt am 6-I.:

R. = 1,940.000, Hb. (Fl.) = 39%, (Fl.-M.) = 44%, FJ. = 1.14; W. = 5600, darunter: Ly. = 21.87% = 1220 im mm³, Gr. E. = 9.94%, Mz. = 0.4%. Keine Erbl. gesehen. Trockenpräparate fehlen. — Nun bleibt der Zustand zunächst ziemlich stationär, die Temperatur ist andauernd normal. Eine flüchtige teilweise Untersuchung des Blutes am 19-I. ergibt: R. = 1,692.000, Hb. (Fl.) = 34%.

Bald darnach kommt es zu einer ausgesprochenen und fortschreitenden Verschlimmerung. Zunächst wird der Appetit wieder schlecht, die Kranke klagt über heftiges Klopfen im Kopfe, namentlich bei Bewegung, über zunehmende Schwäche, sie spricht matt, wird noch blässer, ohne aber deutlicher gelb zu erscheinen. Am 31-I. wiederholte Übelkeiten, dann Erbrechen und Temperatursteigerung bis 38.1°. Im Erbrochenen keine freie Salzsäure; sonst nichts Wesentliches. Zunehmende Schwäche. Am 1-II. subfebrile Temperaturen, große Schwäche. Der Befund über Lungen und Herz vollkommen unverändert, nur die Pulszahl auf ca 100 gestiegen. Die Leber ist in sehr großer Ausdehnung ausgesprochen druckschmerzhaft, ebenso die Milz. Form und Größe der Leber sind vollkommen unverändert gegenüber dem Anfange der Spitalsbeobachtung, das Organ ist derb; Reiben ist an ihrer Oberfläche nicht zu hören. Die Milz ist in ihrer Größe gleichfalls unverändert, ihre Oberfläche nahe dem Rippenbogen etwas uneben. Das Brustbein ist druckschmerzhaft, in geringem Grade auch die Tibien. Im Harn reichlich Urobilin, kein Blutfarbstoff. — Blutuntersuchung vom 1-II-1906:

R. = 1,193.000, Hb. (Fl.) = 24—25%, W. = 15.100, typisches Bild einer starken neutrophilen Leukozytose mit fast vollkommenem Fehlen der Eosinophilen, weiterhin mit 73.3% Pol. Neutr., 1.43% Myel., 0.80% Mz., 11.84% Ly. (= 1630 im mm³) und 12.82% Gr. E. (= 1800 im mm³). Dabei

etwa 430 Erbl. im mm³, durchwegs Normoblastentypen, zum Teile mit Kleeblatt- und Rosettenformen des Kernes, und eine große Masse von polychromatischen Zellen, welche durchwegs gequollen sind und in ganz besonders schöner und typischer Weise die Charaktere der degenerativen Polychromasie an sich tragen: sie sehen sehr gewöhnlich unregelmäßig, wie gefaltet, zerknittert oder angenagt aus und haben eine vollkommen unregelmäßige Verteilung der färbbaren Substanz im Protoplasma.

Aus dem Leukozytenbefunde und dem Fieber, das früher konstant gefehlt hatte, hätte sich vielleicht der Schluß auf eine terminale infektiöse Komplikation ableiten lassen; es war jedoch nirgends eine Lokalisation dieser Art nachweisbar, insbesondere in den Lungen klinisch keine pneumonischen Herde. Das Zusammentreffen der Leukozytose und des Fiebers mit der enorm ausgesprochenen degenerativen Erythrozyten-Polychromasie und dem Schmerzhaftwerden von Leber und Milz mußte daher schließlich auf eine besonders stürmische haemolytische Attacke zurückgeführt werden, welcher die Patientin auch erlag. — Am 2-II. war die Leber noch sehr schmerzhaft, die Milz weniger, der Puls wurde schlecht, unregelmäßig, am 3-II. wurde die Patientin verworren, das Fieber stieg neuerlich an, in der folgenden Nacht trat Bewußtlosigkeit und am 4-II. mittags der Exitus ein. — Eine Blutuntersuchung wurde aus Rücksicht auf die anwesende Familie der Kranken nicht mehr vorgenommen.

Ich konnte mich weder nach dem klinischen Befunde (außergewöhnlich großer Milz- und Lebertumor), noch nach dem Blutbilde trotz des sonst einer Perniziosa durchaus entsprechenden Verlaufes zu einer solchen Diagnose entschließen und schrieb als Diagnose einfach: «Schwere, perniziosaartige Anaemie bei großem, höckerigem Milztumor und derber Leberschwellung. Degeneration des Myokards.»

Über das Ergebnis der von H e l l y am Tage nach dem Tode vorgenommenen O b d u k t i o n hat dieser bereits in einer Mitteilung: «Zur Frage der sogenannten atypischen Fälle in der Haematologie»*) berichtet. Ich hebe aus dem Befunde in Schlagworten nur das Wesentlichste hervor. Zunächst ergab sich auch anatomisch keine das terminale Fieber und die Leber- und Milzschmerzen erklärende infektiöse Komplikation. In den Lungen war nur Ödem, am Herzen fettige Degeneration des Myokards bei vorhandener Erweiterung namentlich der rechten Herzhälfte und starker Fettumwachsung des Herzens zu finden. Im Magen-Darmtrakte nichts von Belang. Leber 2870 g schwer, etwas uneben, derb, mit verdickter Kapsel, Bindegewebsvermehrung und Läppchenumbau, ohne Siderose; also ein mangelhaft entwickeltes zirrhoseartiges Bild. Milz 1630 g schwer,

*) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 62.

mit einer eingezogenen bindegewebigen Stelle an der Oberfläche. Vermehrte Bindegewebsentwicklung; Follikel teilweise fibrös degeneriert, auch sonst sichtlich verkleinert. Äußerster Blutreichtum. Pulpa vorquellend, leicht abstreifbar; ihr Zellbestand ist normal. Myeloide Zellbildungsherde erwähnt Helly nicht. Blutpigment äußerst spärlich, dagegen findet sich solches reichlich in den Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen. Knochenmark der Rippen, der Schädelknochen dunkelrot, im Femur ebenfalls mit Ausnahme des untersten Abschnittes der Diaphyse, welcher gelbes Fettmark enthält; in der Grenzzone schwarzrote Haemorrhagien. «Die Schnittfläche des Knochenmarks durchsetzt von zahlreichen, dichtgedrängt stehenden, hirsekorngroßen, weißlichen, Lymphfollikeln ähnlichen Einlagerungen». Diese treten schon im frischen Marke, noch deutlicher aber an den nach Hellys Vorgehen konservierten Markteilen hervor und bilden den auffälligsten anatomischen Befund. Histologisch erweisen sich diese Herde als aus verschieden großen einfachkernigen Zellen mit basophilem, verschieden breitem Protoplasmaleibe zusammengesetzt, von welchen nur die größeren öfters Mitosen aufweisen. Aber auch die kleinsten sind größer als gewöhnliche Lymphozyten, sie scheinen Abkömmlinge der größeren Formen zu sein. Der Kern ist durchwegs heller und größer und das Protoplasma mit Ausnahme der kleinsten Formen breiter als bei echten Lymphozyten; auch stehen die Zellen in diesen Knötchen viel dichter und das Retikulum ist feiner als in Lymphfollikeln. Die gekennzeichneten Zellen kommen auch außerhalb der Knötchen in kleineren Gruppen vor. Sonst enthält das Zellmark reichlich Erythrozyten und Erythroblasten, unter welch letzteren nur «spärlichst Megaloblasten» gefunden werden; weiters eine starke Vermehrung der Mastzellen und ziemlich reichliche Mitosen in neutrophilen Myelozyten, während die Eosinophilen etwa in normaler Zahl vertreten sind; Megakaryozyten, Lymphozyten und Plasmazellen bieten nichts Auffälliges. Nur sehr wenig Blutpigment und sehr schwache Eisenreaktion des Markes.

Auffassung des Falles S.

Helly hält es für wahrscheinlich, daß es sich im vorliegenden Falle um eine «Kombination einer eigenartigen Knochenmark Lymphomatose mit einem Allgemeinleiden handelt, zu dessen Symptomen die Anaemie, der Milztumor, die Leberveränderung usw. gehören».

Ich muß demgegenüber zunächst hervorheben, daß Helly selbst auf die auch seiner Meinung nach unzweifelhaften Unterschiede einerseits im Bau der basophilen Zellen des Knochenmarkes gegenüber Lymphozyten und andererseits im Bau der vorliegenden Zellhaufen gegenüber Lymphfollikeln hingewiesen hat. Diese Unterschiede sind vollauf anzuerkennen, und es geht daraus wohl allein schon hervor, daß es sich im Knochenmarke nicht um Lymphfollikel- oder überhaupt um Lymphzelleneinlagerung handelt und daß dementsprechend die Bezeichnung Knochenmark-Lymphomatose nicht korrekt sein kann. Helly hat offenbar nur einen unrichtigen Ausdruck gewählt. Es handelt sich vielmehr, wie ohneweiters aus dem Vergleiche dieses Markbildes mit jenem von perniziöser Anaemie bei wohlausgesprochener myeloblastischer Umwandlung hervorgeht, bei den beschriebenen Zellen um nichts anderes als typische Myeloblasten, die nur hier in ganz besonders kompakten knötchenartigen Massen auftreten, während sie sonst im Marke gewöhnlich in kleineren und loseren Gruppen und Zügen unter den anderen Zellelementen verteilt sind.

Wir können also sagen, daß wir es im vorliegenden Falle mit einem durch vorwiegende Myeloblastenentwicklung und durch knötchenartige Anordnung dieser Zellen gekennzeichneten hyperplastischen Markgewebe zu tun haben, in welchem, wie ich das sonst wiederholt auch bei perniziöser Anaemie beobachten konnte, zugleich die Mastzellen vermehrt sind. Fremdartige Bildungen im Markgewebe sind aber diese Knötchen nicht, sondern sie stellen nur das Produkt einer ungewöhnlichen Häufung und Gruppierung eines der normalen Markelemente dar. Im übrigen unterscheidet sich der histologische Markbefund besonders durch das Fehlen der typischen Megaloblastenbilder von jenem der echten Perniziosa.

Weitere auffällige Unterschiede im Organbefunde sind die zirrhotischen Veränderungen in der Leber, welche schon klinisch durch die große, derbe, plumprandige Leberschwellung gekennzeichnet waren, welche aber anatomisch noch nicht das Bild einer vollentwickelten Zirrhose erkennen lassen, und der ungewöhnlich große Milztumor, welchem histologische Besonderheiten fehlen, der aber ebenso wie die Leber und das Knochenmark durch Armut an Blutpigmenteinlagerungen ausgezeichnet ist gegenüber der bei perniziöser Anaemie so regelmäßigen und starken Siderose. Trotzdem kann wohl in un-

serem Falle doch kein Zweifel an der haemolytischen Natur der das klinische Bild beherrschenden schweren Anaemie bestehen, da sich ganz ähnlich wie bei manchen Fällen von paroxysmaler Haemoglobinurie und haemolytischem Ikterus eine außergewöhnlich starke Siderose der Nierenepithelien vorfindet.

Meiner Überzeugung nach ist überhaupt die Deutung des vorliegenden Falles unter gleichwertiger Berücksichtigung des klinischen Befundes und namentlich des Verlaufes einerseits und der anatomisch festgestellten Organveränderungen auf der anderen Seite nur in dem *einen* Sinne möglich, *daß es sich um eine kryptogenetische haemolytische Anaemie rekurrierenden Charakters mit zuerst guter, später aber versagender Knochenmarkreaktion handelt, deren unbekannte Schädlichkeit zugleich mit der vermehrten Blutzerstörung offenbar vermöge ihrer Eigenart eine zirrhotische Veränderung in der Leber und einen großen Milztumor mit Bindegewebsvermehrung, Pulpahyperaemie und Follikelatrophie erzeugte.* — Solche Leber- und namentlich Milzvergrößerungen kommen ja bei anderen haemolytischen Prozessen und speziell bei dem von den französischen Autoren beschriebenen haemolytischen Ikterus ebenfalls vor, nur ist die Histologie der Veränderungen wegen des bisher nicht ausreichenden Beobachtungsmateriales noch nicht sicher umschrieben.

Histologisch steht bisher meines Wissens der Fall S. allein in der Literatur da, klinisch aber habe ich zum mindesten noch 3 Beobachtungen gemacht, welche mit ihm in eine engbegrenzte Gruppe zusammengehören, welche ich eben früher als «Typus S.» bezeichnet habe. Gemeinsam ist allen in verblüffender Gleichartigkeit der morphologische Blutbefund, insbesondere das bereits oben ausführlich geschilderte Verhalten der Erythrozyten, während im klinischen Organbefunde, was Leber und Milz betrifft, beträchtliche Unterschiede obwalten. Alle 4 Beobachtungen betrafen Frauen, und zufällig kamen alle 4 Beobachtungen ganz nahe nacheinander, leider Gottes alle noch vor den Mitteilungen der französischen Autoren über haemolytischen Ikterus. Es wurde deshalb auch bei den weiteren 3 Beobachtungen eine Resistenzprüfung der Erythrozyten nicht vorgenommen.

Weitere Beispiele.

Mit Rücksicht auf die Seltenheit und die Eigenart der Befunde möchte ich Ihnen auch von dem klinischen Verlaufe der weiteren 3 Fälle eine für die Beurteilung ausreichende Skizze entwerfen.

II. Fall. Frau Rosine H. aus Belgrad, 36 Jahre alt, zuerst gesehen 15-X-1905, auf meiner Spitalsabteilung beobachtet vom 16-X. bis 3-XI-1905.

Die Kranke hatte als Kind mit 6—7 Jahren unbestimmte Magenbeschwerden, mit 12 Jahren Masern, war dann gesund bis vor 5 Jahren. Hat immer gut ausgesehen und war kräftig, hat 4 normale Geburten und 2 Abortus mitgemacht. Ihre jetzige Krankheit begann etwa im Alter von 31 Jahren, 1900, und zwar ganz plötzlich. Patientin verspürte, bis dahin gesund, nach einer Aufregung plötzlich Herzklopfen, Kopfschmerzen, Übelkeit und großes Schwächegefühl, hatte schlechten Appetit und sah darnach sehr blaß aus. Der Arzt hörte Geräusche am Herzen und konstatierte eine Blutarmut. Nach 6 Wochen Besserung, die einige Monate anhielt, so daß leichte häusliche Arbeiten möglich waren. Dann trat eine neuerliche Attacke wie die erste auf, um nach einigen Tagen der Ruhe sich wieder zu bessern. So wechselte der Zustand alle 2—3 Monate durch volle 2½ Jahre, die Erholung war nie eine vollkommene, Patientin blieb immer blaß und schwach. Vor 2½ Jahren normaler Partus. Während der Schwangerschaft gutes Befinden, das Kind wurde 3½ Monate gestillt, dann traten aber wieder die früher geschilderten Erscheinungen in besonderer Stärke auf, so daß die Patientin stark gelb wurde. Stuhl dabei gelblich, Urin dunkelrot, nicht bierbraun. Es folgte ein tagelang andauernder größter Schwächezustand mit mehrfachen Ohnmachten. Blutungen fanden von keiner Seite her statt. Ganz allmählich besserte sich dieser Zustand wieder; als Patientin aber aufzustehen versuchte, bemerkte sie zum ersten Male in der linken Bauchhälfte fast in Nabelhöhe einen etwa faustgroßen Tumor, welchen der Arzt als Milzschwellung bezeichnete. Nach 2monatlicher Besserung wieder ein Rückfall, und solche wiederholten sich mehrfach während der letzten 2 Jahre; die längste Pause betrug 9 Monate. Zur Zeit der Nachschübe vergrößerte sich die Milz nach Aussage des Arztes und nach der eigenen Beobachtung der Kranken immer mehr, sie ging aber nach den Anfällen wieder in einer ganz auffälligen Weise zurück, so daß der Arzt darüber staunte. Auch die Patientin selbst bemerkte das Kleinerwerden der Schwellung, das von unten und innen her erfolgte. Inzwischen traten aber auch andere Erscheinungen auf. Im Juli 1903 bekam die Kranke zum ersten Male einen Kolikanfall von der typischen Lokalisation der Gallensteinkoliken, gerade am rechten Rippenbogen, mit Ausstrahlung ins rechte Schulterblatt; sie war um diese Zeit auch wieder stark gelb, weiß aber nicht, ob schon vor oder erst nach den sich innerhalb einiger Tage mehrfach wiederholenden Krampfanfällen. Der Stuhl war aber sicher nicht entfärbt und der Urin normal, sicher nicht bierbraun. Auch gibt die Patientin, die Gelbsucht wiederholt bei anderen Kranken gesehen hat, ganz präzise an, daß sie nicht auf gleiche Art gelb gewesen sei, wie solche Leute, sondern daß ihr Auge nur blaßgelblich erschien. Krämpfe dieser Art, welche der Arzt direkt als Gallensteinkoliken bezeichnet hatte, traten später nie mehr auf.

Eine letzte schwere Attacke von Verschlimmerung ihres Zustandes setzte im Juli 1905 ein, und über sie kann die Kranke besonders genaue Angaben machen. Beginn mit Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Unlust und Widerwillen gegen

alles durch einige Tage. Dann leichte Kopfschmerzen und Herzklopfen, welche Erscheinungen sich rasch steigern; dabei wird die Blässe der Haut und der Schleimhäute immer ausgesprochener und es kommt zu Übelkeiten und vereinzeltem Erbrechen von Speiseresten oder galliger Flüssigkeit, während Kopfschmerzen und Herzklopfen noch weiter zunehmen, die Müdigkeit unüberwindlich ist und die Haut und die Skleren sich gelblich verfärben. Dieser Zustand großer Elendigkeit dauerte ca 8 Tage, dann besserte er sich etwas, um später neuerlich zuzunehmen. So wechselt das seither, wenn auch der Allgemeinzustand kein so schwerer mehr ist als zu Anfang.

Befund: Graziler Knochenbau, beträchtlich geschwundener Fettpolster, schwache Muskulatur. Auffällige Blässe mit fahlgelbem Stich der Haut- und Skleralfärbung, wie bei Perniziosa, nicht wie bei Ikterus. Temperatur dauernd vollkommen normal. Tonsillen etwas vergrößert, unter dem rechten Kieferwinkel einzelne erbsengroße Drüschen, sonst nirgends am Körper Drüsenschwellungen. Thyreoidea nicht vergrößert, eine Thymusdämpfung nicht nachweisbar. Lungen ohne wesentlichen Befund. Herzspitze 1 Querfinger auswärts der linken Medioklavikularlinie im 5. Interkostalraume. Dämpfung von hier bis zum rechten Sternalrande und nach oben bis an die 3. Rippe. Systolisches Geräusch, ziemlich langgezogen, an der Spitze, weniger deutlich an der Trikuspidalis und Aorta. An der Pulmonalis ein typisches pneumokardiales Kratzen; der zweite Pulmonalton etwas lauter als der zweite Aortenton. Puls 80, regelmäßig; die Gefäße weich, in ihrer Weite dem grazilen Körperbau entsprechend, der Aortenbogen im Jugulum gut tastbar. Blutdruck: Tonometer (Gärtner) 95 mm Hg. Im Bulbus venae jugularis kontinuierliches Nonnensausen.

Bauch aufgetrieben durch 2 Tumoren, Leber und Milz. Der obere Leberrand steht mamillar an der 6., axillar an der 9. Rippe; der untere Rand ist ziemlich scharf und steht in der Mittellinie 3 Querfinger oberhalb des Nabels, 4 Querfinger unterhalb der Spitze des Xyphoideus, in der rechten Mamillar- und mittleren Axillarlinie je ca 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Gallenblase nicht zu tasten. Die Leber ist kaum etwas derber, glatt, spurweise druckempfindlich. — Der obere Milzrand steht in der mittleren linken Axillarlinie im 8. Interkostalraum. Der innere Rand tritt 4 Querfinger auswärts von der Mittellinie unter dem Rippenbogen hervor, geht dann schräg nach innen und unten, steht in Nabelhöhe noch 1 cm links von der Mittellinie, hat unmittelbar unterhalb eine deutliche Inzisur, überschreitet dann die Mittellinie knapp unterhalb des Nabels um 1½ cm, um schon 2½ Querfinger unterhalb des Nabels wieder über die Mittellinie nach links zurückzukehren und zum Pol umzubiegen. Dieser steht 4 Querfinger oberhalb des horizontalen Schambeinastes. Der hintere Milzrand ist in der hinteren Axillarlinie zu tasten. Die Milz ist im ganzen wenig voluminös, läßt sich leicht aufkanten und verschieben, sie ist in geringem Grade druckempfindlich. Über Milz und Leber keine Reibegeräusche. — Sonst im Abdomen kein krankhafter Befund. Genitale gut entwickelt. — Knochensystem nicht schmerzhaft, auch das Brustbein nicht. Keine Ödeme. PSR. lebhaft. Im Harn kein Eiweiß, kein Zucker, keine Diazoreaktion; Indikan deutlich positiv, Urobilinogen ganz mäßig positiv; massenhaft Urate. Stuhl dunkel ockergelb, übelriechend, enthält makroskopisch sichtbare Schleimbeimengung, sonst nichts von Belang. — Blutbefund vom 15-X-1905:

R. = 2.316.000, Hb. (Fl.) = 45%, F.J. = 1.0; W. = 4100, darunter: Ly. = 19.73% = 810 im mm³, Gr. E. = 4.86% = 200 im mm³, Myel. = 1.08%, Mz. = 0.27%, Pol. Neutr. (+ vereinzelte Eos.) = 74.06%. Erbl. = ca 20 im mm³. — Trockenpräparat: Erythrozyten fast ausnahmslos normal haemoglobinhaltig, von durchschnittlich normaler Größe bei mäßigen Größenunterschieden im einzelnen. Vergrößert erscheinen geradezu ausschließlich die zahlreichen polychromatischen Zellen, von denen wieder ein ganz beträchtlicher Teil unregelmäßige Haemoglobinverteilung und unregelmäßige Delle aufweist, während ein anderer Teil, namentlich die nicht vergrößerten Formen sich im übrigen normal verhalten. Die Polychromasie ist sehr verschiedengradig entwickelt. In relativ geringer Zahl finden sich auch basophil granulierte Erythrozyten von durchwegs normaler Größe. Öfters sieht man etwas, nur selten stärker verkleinerte Erythrozyten, ebenso selten Poikilozyten. Erythroblasten sind in ganz mäßiger Zahl vorhanden, zumeist etwas vergrößerte Normoblastentypen; ein polychromatischer und schwach basophil gekörnter Erythroblast in Mitose. — Blutplättchen nicht vermindert, aber auch nicht vermehrt. Unter den Leukozyten wiegen die morphologisch unveränderten Neutrophilen vor; in geringer Zahl Myelozyten und gelapptkernige unreife Neutrophile. Eosinophile und Mastzellen sehr spärlich; ganz vereinzelte Plasmazellen.

Während der nur zweiwochigen Beobachtung der Kranken im Spitale wurde zunächst nur symptomatisch behandelt und vom 23-X. bis 2-XI. 1905 wurden dann versuchsweise 3 Röntgenbestrahlungen der Milz vorgenommen. Es trat eine merkliche Verkleinerung der Milzschwellung ein, ob infolge der Bestrahlung, mag dahingestellt bleiben. Der mediale Rand stand darnach mit dem innersten Punkte jetzt 1 cm links von der Mittellinie, während der Pol in gleicher Höhe blieb. Es wurden noch 2 Blutuntersuchungen vorgenommen, welche morphologisch keine wesentlichen Unterschiede gegen den ersten ergaben und folgende Zahlen der zelligen Elemente zu Tage förderten:

21-X-1905: R. = 2,436.000, Hb. (Fl.) = 45%; W. = 4430, mit Ly. = 18.05% = 800 im mm³, Gr. E. = 9.02% und Pol. Neutr. + Eos. = 70.8%.

1-XI-1905: R. = 2,502.000, Hb. (Fl.) = 46%; W. = 4150, darunter: Ly. = 25.67% = 1070 im mm³ und Pol. Neutr. + Eos. = 64.44%. — Bei beiden Untersuchungen nur spärlich Normoblasten und noch weniger Myelozyten als zuerst, sonst unverändertes Blutbild.

Die Kranke reiste dann in ihre Heimat nach Belgrad und ich habe seitdem von ihr nichts mehr gehört.

*

Einen dritten Fall habe ich privat als Konsiliarius nur ein einziges Mal gesehen und ich habe auch nur flüchtige Aufzeichnungen über seinen klinischen Verlauf. Es handelte sich um eine Frau in den Vierziger- oder Fünfzigerjahren, zu welcher ich am 31-IX.-1906 gerufen wurde. Sie fühlte sich erst seit kurzer Zeit krank, mit großer Schwäche und Blässe, Herzklopfen, Kurzatmigkeit und sonstigen Allgemeinerscheinungen, hatte aber schon seit Monaten gelegentlich kleine Blutungen aus der Schleimhaut der Mundhöhle wahrgenommen. Vorausgegangen waren große Aufregungen, Krankenpflege und Tod ihres Sohnes. Der klinische Befund ergab außer hochgradiger fahler Blässe mit Herzgeräusch und Spur von Ödemen an den unteren Extremitäten

nur ein wenig schmerzhaftes Brustbein, dagegen einen großen Milztumor, dessen innerer Rand bis zur Mittellinie reichte und dessen Pol 3 oder 4 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen stand. Auch die Leber war geschwollen, nur wenig derb, ziemlich scharfrandig; ihre Größe ist in den Notizen nicht genauer angeführt. — Die Blutuntersuchung ergab mir:

R. = 2,044.000, Hb. (Sahli corr.) = 40%, FJ. = 1.0; W. = 6000, darunter: Ly. = 26.77% = 1600 im mm³, Gr. E. = 10.78%, sehr spärlich Eosinophile und Mastzellen, aber mehrfach Myelozyten und gelapptkernige Neutrophile. Erythroblasten finden sich ca 50 im mm³, u. zw. Normoblasten oder vergrößerte Normoblastentypen. Die Erythrozyten weisen in ihrer Morphologie was Größe, Form und vor allem die äußerst zahlreich und in verschiedenster Stärke vertretene Polychromasie betrifft, die allergrößte Gleichheit mit den Befunden der beiden früheren Fälle auf; die gequollenen polychromatischen Erythrozyten zeigen wiederum zu einem beträchtlichen Teile die vielfach beschriebenen Erscheinungen von Degeneration. Basophile Granulation ist nicht zu sehen. Blutplättchen etwas vermehrt.

Von dieser Kranken weiß ich weiterhin nur aus mündlichen Mitteilungen ihres behandelnden Arztes, daß sie zunächst auf die von mir verordneten Fowlerschen Tropfen ohne Besserung blieb, daß dann später Atoxyl angewendet wurde und daß dabei eine bedeutende Remission zustandekam, daß die Kranke aber schließlich ihrem Leiden erlag; nach wie langer Zeit und ob erst nach mehreren Nachschüben, ist mir nicht erinnerlich.

*

Der vierte Fall unseres Typus ist haematologisch zwar geradezu absolut identisch mit den bisher erwähnten 3 Fällen, weicht aber klinisch in belangreichen Punkten von dem bisher geschilderten Bilde ab.

Es handelt sich um eine Hilfsarbeiterin, welche im Juli 1904, damals 55 Jahre alt, zum ersten Male unter meinem Vorgänger auf der später von mir geleiteten Spitalsabteilung zur Aufnahme kam und bis Oktober 1904 daselbst lag mit der Diagnose: Cholelithiasis, Anaemia gravis. Sie war blaß und hatte andauernd eine gelbliche Verfärbung der Skleren und der Haut, obwohl der Stuhl normal gefärbt war. Anfänglich bestanden starke spontane Schmerzen in der Gallenblasengegend und Temperatursteigerungen. Die Gallenblase war als kleiner, harter, druckempfindlicher Tumor stets zu tasten. Später verschwanden die subjektiven Beschwerden seitens der Gallenblase und die Kranke fühlte sich bis auf allgemeine Mattigkeit wohl. Über das Blut ist nur nebenher berichtet: Keine Leukozytose. Fleischl 45%.

Die Kranke war als „geheilt" entlassen worden und kam am 2-I-1906 zum zweiten Male zur Aufnahme.

Eine jetzt von mir aufgenommene genaue Anamnese ergab folgendes: Keine Kinderkrankheiten. Als Mädchen hatte die Kranke durch mehrere Jahre Bleichsucht. Im Alter von etwa 20 Jahren lag sie wegen einer fieberhaften, mit galligem Erbrechen einhergehenden Erkrankung, welche als «gastrisches Fieber» bezeichnet worden sein soll, in einem Spitale. — Sie hat einmal normal entbunden. Kein Abortus. Kein Potus, keine Lues. Während des Klimakteriums mehrere Jahre hindurch Kopfschmerzen; Menopause mit 45 Jahren.

Im Alter von 50—51 Jahren traten Schmerzen etwas wechselnder Art im Abdomen auf. Zunächst bestanden Schmerzen in der rechten Lendengegend, welche gegen die rechte Leiste ausstrahlten und namentlich beim Gehen sehr heftig wurden; kein Fieber, keine Schwellung in der Blinddarmgegend. Patientin lag mehrere Wochen auf der Klinik Nothnagel, wo man ihr zu einer Operation riet, weil sie sonst «immer invalid bleiben würde». Die Operation wurde aber verweigert und der Zustand besserte sich unter lokaler Wärmeanwendung. Dann traten ganz plötzlich sehr heftige, krampfartige Schmerzen im Oberbauche auf, welche rechts von der Mittellinie begannen und öfters von Erbrechen begleitet waren; die Schmerzen sollen gegen den linken Rippenbogen ausgestrahlt sein. Es bestand weder Schüttelfrost, noch Fieber, noch Gelbsucht. Die Anfälle wiederholten sich zumeist mehrmals rasch hintereinander, dann fühlte sich Patientin wieder ganz gesund, dann kamen nach einer Pause wieder neue Attacken. Zugleich mit diesen soll Widerwillen gegen jede Nahrung bestanden haben. Patientin wurde jetzt ambulatorisch auf der Klinik Nothnagel mit einigen Magenspülungen behandelt. Die Schmerzen verschwanden dann ziemlich plötzlich und die Kranke war wieder wohlauf; sie hatte weder im «Magen» noch im «Bauche» irgendwelche Schmerzen, konnte alles essen, jede Arbeit verrichten und sah gut, wenn auch nicht blühend aus.

Dann erkrankte sie neuerlich im November 1903 plötzlich während der Arbeit mit heftigen Schmerzen im ganzen Bauch, Erbrechen, Kopfschmerzen. Sie wurde ins Spital gebracht, bekam ein starkes Abführmittel, auf welches hin außerordentlich zahlreiche Entleerungen auftraten; dann hatte sie eine Woche lang einen Kühler auf dem Bauch. Es wurde davon gesprochen, daß mit dem Stuhle sehr zahlreiche Gallensteine abgegangen seien. Nach dieser Erkrankung wurde Patientin wieder gesund, bis etwa Mai 1904. — Sie fühlte jetzt, daß sie schwächer werde, die Beine zitterten ihr bei jeder Anstrengung, es traten dabei Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeiten auf. Die Hautfarbe wurde allmählich blaß und gelb, so daß sie schließlich «gelb wie eine Orange» war. Der Appetit war aber dabei gut, sie hatte keine Schmerzen im Magen oder Bauch, der Stuhl war angehalten und dunkelfärbig. Sie arbeitete trotz dieser Beschwerden bis Ende Juni 1904, mußte aber dann zu Bette und wurde bald darnach in unser Spital geschickt. Das war die früher erwähnte Aufnahme auf die jetzt mir unterstehende Abteilung.

Nach der Entlassung aus dem Spitale fühlte sich die Kranke sehr wohl, war gar nicht gelb, hatte guten Appetit, keine Kopfschmerzen, keinen Schwindel, kein Herzklopfen. Sie schonte sich noch bis März 1905 und ging dann in die Arbeit. Nach etwa 4 Monaten wurde sie wieder schwächer, bekam wieder Übelkeiten, Herzklopfen, Schwindel, Kopfschmerzen, namentlich bei jeder Tätigkeit. Im August 1905 rasche Verschlimmerung; wegen eines Ohnmachtsanfalles mußte sie von ihrer Arbeitstelle nach Hause gebracht werden. Seither noch weitere Verschlimmerung; Patientin konnte nichts mehr arbeiten, war blaß und gelblich gefärbt, sehr schwach, hatte aber guten Appetit und keine Schmerzen im Bauche; die Füße schwollen nicht an. Der Harn war in letzter Zeit auffällig dunkel und satzig.

Befund vom 3-I-1906. Grazile, stark abgemagerte Frau von 46.5 kg Gewicht. Hautfarbe stark blaß, diffus gelblich, auch die Skleren hellgelblich gefärbt, doch ist die Farbe nicht eigentlich ikterisch, sondern mehr strohartig.

Keine Haut- und Schleimhautblutungen, keine Ödeme. Andauernd vollkommen normale Temperatur. Keine Vergrößerung der Tonsillen und keine der Lymphknoten am ganzen Körper. Reste leichter Rachitis. Negativer Lungenbefund. Herz erweitert, Spitze 1 Querfinger auswärts der Mamillarlinie im 5. Interkostalraume; systolisches Geräusch am Herzen, besonders an der Spitze. Puls regelmäßig, klein, Frequenz um 80 Schläge schwankend. Die peripheren Gefäße nicht verdickt, Blutdruck 95 mm Hg. (Tonometer nach Gärtner). Ptotische Bauchform. Die rechte Niere tastbar; die linke nicht. Dagegen ist die Milz im Exspirium gerade am linken Rippenbogen, beim Inspirium deutlich 2 Querfinger unter ihm zu tasten; der innere Rand des Milzpols steht in der vorderen Axillarlinie, der obere Rand der Milzdämpfung an der 8. Rippe. Die Leberdämpfung beginnt am unteren Rande der 6. Rippe. Der untere Leberrand ist rechts außen etwa 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, in der Mittellinie undeutlich etwa 3 Querfinger unterhalb der Spitze des Xyphoideus zu tasten. Ungefähr in der verlängerten rechten Mamillarlinie findet sich ein gut kirschen- bis walnußgroßer, außerordentlich beweglicher, harter, auf Druck schmerzhafter Körper, welcher beim Versuche, ihn zu fassen, entgleitet und sich in ziemlich großem Umkreise verschieben läßt, anscheinend unterhalb des Leberrandes sitzend. Sonst im Abdomen nichts Auffälliges. Eine Magenausheberung nach Probefrühstück ergibt eine Gesamtazidität von 50, freie Salzsäure = 1.44‰, keine Milchsäure, keine Sarzine, keine langen Bazillen. Der Stuhl ist auffällig ockergelb, geformt, enthält keine Parasiten, keine Parasiteneier, kein Blut; nur wenig angedaute Muskelfaserreste, reichlich Urobilin. Im Harn kein Eiweiß, kein Zucker, keine Indikanvermehrung, nur geringe Mengen von Urobilinogen. Knochensystem: Das untere Brustbein ist an umschriebener Stelle deutlich druckschmerzhaft, sonst sind die Knochen nicht empfindlich. Tiefe Reflexe überall gesteigert. Es besteht eine ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit des linken Nervus axillaris und der Schultergürtelmuskulatur, die später auch etwas atrophisch wird (Neuritis).

Blutuntersuchung vom 5-I-1906:

R. = 1,771.000, Hb. (Fl.-M.) = 42%, F.J. = 1.18; W. = 7600, darunter: Ly. = 37.66% = 2870 im mm³, Gr. E. = 4.09%, Myel. + Plz. = 1.02%, Mz. = 1.17%, Eos. = 3.35% und Pol. Neutr. = 52.71%. Erbl. = 60—70 im mm³. — Im Trockenpräparate: Die Erythrozyten sind durchwegs haemoglobinreich, zeigen Größenunterschiede in mäßigen Grenzen, derart, daß die überwiegende Mehrzahl der Zellen normal groß oder etwas größer ist. Mikrozyten und extreme Megalozyten sind äußerst selten; ebenso Poikilozyten nur in sehr geringer Zahl. Ein sehr großer Teil der Erythrozyten, insbesondere fast alle großen Elemente sind polychromatisch, und zwar zumeist nur in mäßigem Grade; nur selten findet sich hochgradige Polychromasie. Die Gesamtzahl der normalgroßen und vergrößerten polychromatischen Zellen mag heute $^1/_3$ aller Erythrozyten betragen. Unregelmäßigkeit der Form und der Haemoglobinverteilung sind nur in vergrößerten Zellen und nur in mäßiger Entwicklung öfters zu sehen. Basophile Granulierung nicht auffindbar. Die kernhaltigen Erythrozyten zeigen ausschließlich Normoblastentypus, sind aber zum Teile etwas vergrößert und durchwegs polychromatisch. — Blutplättchen in annähernd normaler Zahl. Leukozytenverhältnisse s. o. Die pol. Neutrophilen sind morphologisch nicht verändert.

Also was die Erythrozyten betrifft wieder das typische Bild, auf das Haar genau wie bei den anderen 3 Fällen. Ein Unterschied besteht haematologisch nur insoferne, als die Lymphozyten (und die Eosinophilen) auffällig reichlich vertreten und auch absolut etwas vermehrt sind.

Über die Blutbefunde während der weiteren Beobachtung und über den klinischen Verlauf will ich nur mehr ganz summarisch berichten. Die Kranke bekam Arsenpillen und erholte sich sehr langsam aber stetig, nahm an Gewicht während der viermonatlichen Spitalsbehandlung um 3½ kg zu. Die Farbe besserte sich, das gelbliche Kolorit trat zurück. Die Erythrozytenzahl blieb zunächst noch annähernd konstant, stieg aber dann im März 1906 auf 2 Millionen empor, wobei (19-III.) die Leukozytenzahl bis auf 8930 mit 32.21% Lymphozyten (= 2880 im mm³) und insbesondere die Zahl der Erythroblasten auf 400 im mm³ emporging. Dabei wurden die vergrößerten polychromatischen Zellen auffällig viel spärlicher als früher. Anfang Mai 1906 konnte die Kranke mit einer Erythrozytenzahl von 2,155.000 und einem Haemoglobingehalte von 45—46% (Fl.-M.) gebessert entlassen werden.

Die Kranke ließ sich dann von Zeit zu Zeit einmal ambulatorisch im Spital ansehen. Am 13-X-1906 ging es ihr im allgemeinen recht gut, ebenso etwa wie bei der Entlassung aus dem Spitale. Sie hatte zu Hause ziemlich viel gearbeitet und war leistungsfähig. Ich bestimmte: R. = 2,462.000, Hb. (Fl.-M.) = 46%.

Am 25-IV-1907 aber kam die Patientin wieder in recht elendem Zustande. Sie sah auffällig gelb aus, fühlte sich sehr schwach, bekam beim Gehen Atemnot und gab an, daß sie sehr erregbar sei und nach jeder größeren Erregung immer wieder stärker gelb werde. Vor kurzem hatte sie eine Zeitlang heftiges Erbrechen; das ist jetzt wieder vorbei, der Appetit ist gut, der Stuhl regelmäßig, aber hart, manchmal gelblich, manchmal braun. Eine ähnliche Attacke von Verschlimmerung hatte sie schon von November 1906 bis Februar 1907 durchgemacht, sich aber dann wieder erholt. Jetzt (25-IV-1907) ergab die klinische Untersuchung den folgenden Befund: Patientin ist stärker abgemagert, hochgradig blaß, die Haut und die Skleren ausgesprochen gelb. Herzspitze 1½ Querfinger auswärts der Mamillarlinie im 5. Interkostalraum. Schwaches systolisches Geräusch an allen Ostien. Der Milzpol steht 1½ Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens. Nur das Brustbein ist etwas schmerzhaft. Geringe Ödeme an den Unterschenkeln. Im Blute fand ich:

R. = 2,207.000, Hb. (Fl.-M.) = 46%; W. = 7600, darunter: Ly. = 19.30% = 1470 im mm³, Gr. E. = 3.62%, Mz. = 0.58%, Pol. Neutr. + Eos. = 76.50%. Keine Erbl., keine Myel. — Polychromasie in der früher geschilderten Art sehr reichlich. Auch sonst unveränderter morphologischer Erythrozytenbefund. Eosinophile spärlich.

Mit Rücksicht auf den schlechten Allgemeinzustand mußte die Kranke am 6-V-1907 wieder auf die Abteilung aufgenommen werden. Sie bekam Arsenpillen und ihr Zustand besserte sich allmählich, aber nur sehr langsam. Die fahlgelbe Farbe ging zurück. Ich führe aus der großen Zahl von Blutuntersuchungen nur einzelne an:

13-VI-1907: R. = 2,750.000 (bei einer Kontrollzählung am nächsten Tage: R. = 2,634.000), Hb. (Fl.-M.) = 48% (beide Male); W. = 7250, darunter: Ly. = 35.58% = 2580 im mm³; Gr. E. = 5.37%, Eos. = 2.36%,

Mz. = 0.61% und Pol. Neutr. = 57.08%. Wieder keine Erythroblasten zu sehen. Im Augenhintergrunde keine Blutungen. Urobilin im Harn nicht nachzuweisen. — 5-IX-1907: Ausgesprochene Besserung. Gewichtszunahme von 45 bis gegen 49 kg. Das untere Brustbein auf Druck ziemlich stark schmerzhaft. Herzspitze mamillar. Milz und Leber unverändert, Gallenblase empfindlich. Keine Ödeme, Hautfarbe viel weniger gelblich. Im Blute (5-IX-1907):

R. = 3,603.000, Hb. (Fl.-M.) = 68—70%; W. = 10.300 (um ¼9 Uhr vorm.), darunter: Ly. = 52.59% = 5420 im mm³, Gr. E. = 6.68%, Plz. = 0.65%, Mz. = 0.65%, Myel. = 0.43%, und Pol. Neutr. + Eos. = 39.00%. — Diesem Höchststande folgte unmittelbar wieder eine kleine Verschlimmerung, so daß eine nach Ablauf dieser vorgenommene Zählung vom 19-IX. nur ergab:

R. = 2,756.000, Hb. (Fl.-M.) = 59—60%; W. = 6420, darunter: Ly. = 42.04%. — Am 30-IX-1907 konnte die Kranke bei subjektivem Wohlbefinden wieder entlassen werden. Blutbefund am Entlassungstage:

R. = 3,198.000, Hb. (Fl.-M.) = 60%, W. = 14.150 (½12 Uhr vorm. nach einem Gabelfrühstück aus 2 Eiern und einem Butterbrot), darunter: Ly. = 14.76% = 2090 im mm³, Gr. E. = 5.18%, Mz. = 0.94%, sonst spärliche Eosinophile, einzelne Plasmazellen und im übrigen nur polymorphkernige Neutrophile. Myelozyten und Erythroblasten sind nicht zu sehen. Polychromasie und speziell gequollene polychromatische Erythrozyten relativ spärlich, im übrigen der Erythrozytenbefund ganz typisch wie sonst.

Die Kranke befand sich dann in der Folgezeit etwas wechselnd, aber relativ wohl. Sie kam dreimal zur ambulatorischen Untersuchung, im Oktober und Dezember 1907 und zum letzten Male am 30-IV-1908. Sie klagte über zeitweilige Schmerzen im rechten Epigastrium, die offenkundig von der Gallenblase ausgehen, sah dabei recht stark wachsgelb aus, hatte aber guten Appetit und konnte ohne Beschwerden umhergehen. Im Blute fand ich damals:

R. = 3,160.000, Hb. (Fl.-M.) = 72%; W. = 6900, darunter: Ly. = 23.22% = 1600 im mm³, Gr. E. = 7.74%, Plz. = 0.65%, Eos. = 8.07% (!), Mz. = 1.94% und Pol. Neutr. = 58.38%. Keine Erythroblasten. Die Kranke wurde auch in der Folge noch mehrmals als Besucherin im Spitale oder in seiner Nähe gesehen, anscheinend in erträglichem Allgemeinzustande. Seit etwa 3 Jahren ist sie verschollen; sie lebt jedoch.

⁂

Verzeihen Sie mir, meine Herren, daß ich Sie jetzt des langen und breiten mit einer Kasuistik behelligt habe, von der man leicht sagen kann, daß sie nicht hieher gehört. Ich glaubte aber, sie nicht entbehren zu können, um Ihnen das Bild dieses eigenartigen Typus von primär-haemolytischer Anaemie zu entwickeln, ohne etwas anderes als die Tatsachen sprechen zu lassen.

Einheitlichkeit des Blutbildes und seine Spezialcharaktere.

Klinisch scheinen eigentlich nur die Fälle 1—3 eng zusammenzugehören, während der Fall 4 durch das Fehlen einer besonderen Vergrößerung der Milz und der Leber und durch das Fehlen der auffälligen Größenschwankungen des erst-

genannten Organes von ihnen absticht. Das Blutbild ist aber in allen 4 Fällen ein derartig charakteristisches und zeigt eine so vollkommene Gleichheit in allen wesentlichen Punkten, daß trotz der Unterschiede in dem Grade der Leber- und Milzschwellung alle 4 Fälle als ein Typus zusammengefaßt werden müssen. Auch der erfahrenste Beobachter würde die Blutpräparate dieser Fälle, was Erythrozyten betrifft, unfehlbar miteinander verwechseln, so außerordentlich gleichen einander die Verhältnisse, wie ein Ei dem anderen.

1. Erythrozytenmorphologie.

Ich habe eine solche absolute Übereinstimmung der Erythrozytenmorphologie überhaupt sonst kaum jemals gesehen; selbst die typische Perniziosa geht in der Einförmigkeit nicht so weit wie unser Typus. Die Unterschiede, welche im Verlaufe eines und desselben Falles vorkommen, sind eigentlich weitaus größer als die Unterschiede verschiedener Fälle in etwa gleichwertigen Stadien. Und auch die Verlaufsunterschiede sind eigentlich nur graduelle, indem zu Zeiten der Verschlimmerungen die Zahl der polychromatischen und gequollenen Elemente auffällig groß ist, in besseren Zeiten geringer, ohne aber jemals wirklich klein zu sein. Mit ihrer Zahl schwanken auch die Größenunterschiede, da die vergrößerten Zellen ausschließlich deutlich polychromatische Elemente darstellen, während unter den orthochromatischen nur annähernd normalgroße und höchstens einzelne verkleinerte beobachtet werden. Wohl aber gibt es, was ich noch einmal ausdrücklich betonen möchte, auch häufig genug normalgroße polychromatische Erythrozyten. Die Poikilozytose ist immer minimal. Basophile Granulierung kam im Trockenpräparate nur ausnahmsweise (bei Fall 2) zur Beobachtung; postvitale Färbungen fehlen mir. — Erythroblasten finden sich in den schwereren Krankheitstadien während der Nachschübe oder zu Beginn ihrer Rückbildung stets im Blute. Ihre Zahl ist aber nur ausnahmsweise als hoch zu bezeichnen und ihr Typus ist ausschließlich jener der Normoblasten und höchstens jener von vergrößerten Zwischenformen, welche aber immer noch den Normoblastentypus an sich tragen. Auch Mitosen wurden gelegentlich beobachtet; typische, mit chromatinarmem und feingenetztem Kerne versehene Megaloblasten wie bei der echten Perniziosa aber konnten niemals aufgefunden werden. Bei gutem Allgemein- und Blutbefund können die Erythroblasten überhaupt vollkommen fehlen.

2. Leukozytenbild und Blutplättchen.

In diesen Eigenschaften des Erythrozytenbildes liegt nun schon eine ganze Anzahl von Charakteren, welche von dem Bilde der typischen Perniziosa weit abweichen. Dazu kommen aber noch weitere: Die Leukozytenzahl ist zumeist vollkommen normal, ja selbst hochnormal oder etwas erhöht; nur bei Fall 2 wird konstant ein Wert zwischen 4- und 5000 eingehalten. Dabei ist weiterhin die Abnahme der Granulozyten und das diesem Befunde entsprechende prozentische Vorwiegen der Lymphozyten ein unserem Bilde fremder Befund; hohe Prozentwerte der Lymphozyten und niedrige Werte der Neutrophilen können gelegentlich beobachtet werden, dann handelt es sich aber regelmäßig um hohe Gesamtleukozytenzahlen und eine Verminderung der absoluten Granulozytenzahl fehlt; gerade beim leukopenischen Fall 2 sind die Lymphozyten konstant absolut vermindert und prozentisch annähernd normal vertreten. Im übrigen schwanken die Leukozytenverhältnisse ziemlich unregelmäßig, sind also anscheinend durch die Krankheitsschädlichkeit nicht in spezifischer Weise beeinflußt. Bemerken muß ich noch, daß jene eigentümliche Veränderung der polymorphkernigen Neutrophilen, über welche ich bei der Perniziosa gelegentlich berichtete: ihre Quellung und der Segmentreichtum ihres dabei sehr schlanken Kernes, bei unserem Typus vollkommen fehlt. Die reifen Neutrophilen haben ein ganz typisch normales Aussehen und normale Größe. Ebensowenig lassen die anderen Leukozytenarten eine morphologische Veränderung erkennen, auch die Lymphozyten nicht. Über das Vorkommen von Myeloblasten habe ich nichts notiert. — Die Blutplättchen sind niemals auffällig spärlich, sondern normal oder sogar in vermehrter Menge zu sehen.

Sonderstellung des Typus S. gegenüber der Perniziosa.

Alle diese Befunde, welche sich, wie gesagt, bei dem gleichen Kranken während des ganzen Verlaufes und ebenso bei den verschiedenen Kranken in einer geradezu unerhörten Gleichmäßigkeit wiederholen, machen es mir unmöglich, unsere Fälle der Perniziosa zuzurechnen, mag auch der Krankheitsverlauf mit seinem klassisch rekurrierenden Typus in voller Reinheit das Bild jener Erkrankung nachahmen. Ich sehe mich gezwungen, die so eigenartig gestalteten und so einheitlichen Blutbefunde als den Ausdruck einer ganz spezifisch-eigenartigen Krankheitsschädlichkeit zu betrachten, welche dann offenkundig von der Schädlichkeit der Perniziosa in ihrer

Einwirkungsart auf das kreisende Blut und auf das Blutbildungsystem verschieden sein muß, wenn auch die Grundzüge der Wirkung: gesteigerte Erythrozytenzerstörung im Kreislaufe und gesteigerte Neubildung von seiten des Markgewebes die gleichen sind. Der Vorgang hiebei muß ein anderer sein, und dementsprechend mag die Schädlichkeit jener der Perniziosa in ihrem Wesen zwar verwandt, sie kann aber nicht mit ihr wesens g l e i c h sein.

In diesem Sinne scheint mir auch die stärkere Einwirkung der Krankheitsschädlichkeit unseres Typus auf Leber und Milz zu sprechen. Worin diese letztere besteht, ist allerdings noch vollkommen unklar, da nur ein einziger Obduktionsbefund vorliegt und die histologische Untersuchung dieses Falles auch noch nicht auf alle Einzelheiten, welche wir heute unbedingt hervorheben würden, genügend Rücksicht genommen hat. So ist es uns z. B. nicht bekannt, ob nicht doch irgendwo kleine extramedulläre Blutbildungsherde in der Milzpulpa, in der Leber, in Lymphdrüsen bestanden, da H e l l y davon nichts erwähnt und mir leider nur ein Knochenmarkschnitt zur Verfügung steht. Den eigenartigen Befund der follikelähnlichen Anhäufung von Myeloblasten im Markgewebe, der schon makroskopisch außerordentlich scharf hervortritt, können wir bislang nicht als etwas Charakteristisches für unseren Typus ansprechen, da eben nur die eine Obduktion vorliegt und es ganz gut möglich ist, daß diese Eigenheit auch nur diesem einen Falle zukommt; der Unterschied gegenüber den Myeloblastenanhäufungen im Marke von Kranken mit perniziöser Anaemie ist ja nur durch die follikelartige Anordnung, nicht aber durch das Wesen und die Masse der Zellen gegeben. Wahrscheinlich wird auch bei unserem Typus wie bei der Perniziosa die Zahl der Myeloblasten im Markgewebe überhaupt großen Schwankungen unterworfen sein, je nach der funktionellen Beschaffenheit des Gewebes zur Zeit des Todes; es dürfte dann auch die Bildung von Myeloblastenknötchen nichts regelmäßig zu Beobachtendes und Spezifisches darstellen.

Weiterhin spricht mir im Sinne einer gegenüber der Perniziosa verschiedenen Krankheitsschädlichkeit die ganz andersartige Verteilung der Siderose in den inneren Organen: sehr wenig in Leber, Milz und Knochenmark, wo sie bei der Perniziosa am ausgesprochensten ist, dagegen sehr viel

in den Nieren, so wie bei manchen Fällen von paroxysmaler Haemoglobinurie und haemolytischem Ikterus.

Wenn ich also auch überzeugt bin, daß unser Typus von der Perniziosa klinisch und ätiologisch zu trennen ist, so kann ich ihn doch andererseits gegenüber anderen Krankheitsformen im Gebiete der haemolytischen Anaemien vorläufig nicht mit gleicher Sicherheit abgrenzen, vor allem nicht gegenüber dem erworbenen haemolytischen Ikterus der französischen Autoren.

Ich glaube vielmehr, daß unser Typus sehr viele Berührungspunkte mit diesem hat, und vielleicht kommen sie beide noch einmal gänzlich zusammen, trotz der einzelnen klinischen Befunde, welche dieser Vereinigung derzeit, abgesehen von dem Fehlen der Resistenzprüfung in meinen Fällen, noch entgegenstehen; ich meine vor allem: trotz der eigenartigen zirrhotischen Leberveränderung im Falle S., eines Befundes, der bei haemolytischem Ikterus nicht vorkommen soll, und trotz der geringen Anisozytose und Poikilozytose meiner Fälle.

Jedenfalls bin ich der Meinung, daß bei den Fällen des Typus S. eine Resistenzsteigerung der Erythrozyten, wie sie vielfach bei der Perniziosa beobachtet wurde, fehlen dürfte, da eben morphologisch alle Charaktere der «Pachydermie», mit welcher jene Resistenzsteigerung zusammenhängt, mangeln. Ich halte vielmehr eine Resistenzverminderung deshalb für wahrscheinlich, weil das Blutbild meiner Fälle, wie schon flüchtig erwähnt wurde, jenem des ersten Falles v. Stejskals, den ich vorübergehend einmal sah, in hohem Maße gleicht. Vielleicht stellt sich also der Typus S. als eine klinisch und haematologisch recht einheitliche Individualität innerhalb der sicher gar nicht einheitlichen Gruppe des erworbenen haemolytischen Ikterus der Franzosen dar, mit dem er auch die Neigung zur Bildung von Gallenkonkrementen (infolge Pleiochromie) gemeinsam hat.

Eine volle Klarheit kann auf diesem Gebiete erst die weitere Forschung unter Berücksichtigung aller bisherigen Erfahrungen bringen. Wir müssen uns also damit abfinden, daß jetzt auch die Prüfung der Erythrozytenresistenz dem Rüstzeuge der Klinik für die Differentialdiagnose der schweren haemolytischen Anaemien eingefügt werden muß — wenigstens insolange, bis es vielleicht einfachere Verfahren ermöglichen, Zusammengehöriges zu vereinigen und von Verwandtem

genügend scharf abzugrenzen. — Einstweilen möchte ich den Typus S. als Mittelglied zwischen den haemolytischen Ikterus und die typische Perniziosa stellen, als eine typisch rekurrierende haemolytische Anaemie kryptogenetischen Ursprunges mit zweifelloser Markreaktion, dementsprechend zumeist langer Krankheitsdauer, aber schließlich doch tödlichem Ausgange.

Haemolytische Anaemien in Schwangerschaft und Puerperium.

Außer dem «Typus S.» gibt es aber wohl zweifellos noch andere Formen primär-haemolytischer Anaemien, welche zwar meistenteils als perniziöse Anaemie bezeichnet werden, aber doch eine Sonderstellung einnehmen.

So ist mir z. B. bezüglich der sogenannten puerperalen perniziösen Anaemien ein Umstand sehr aufgefallen, welcher immerhin einen beträchtlichen Unterschied gegenüber der kryptogenetischen Perniziosa in sich schließt: ihre besonders gute Beeinflußbarkeit durch Bluttransfusionen, über welche von mehreren Seiten berichtet wurde, während bei der kryptogenetischen, echten Perniziosa diesem Verfahren stets nur ein zeitweiliger Erfolg beschieden zu sein scheint, sogar nur im besten Falle.

Ich habe leider nicht Gelegenheit gehabt, ausgedehntere eigene Erfahrungen auf diesem Gebiete zu sammeln. Immerhin habe ich, wie schon früher erwähnt, einen Fall einer schweren, zweifellos haemolytischen Anaemie gesehen, welcher während der Schwangerschaft stürmisch einsetzend begann und damals ein von der echten Perniziosa abweichendes Bild bot. Ich verfüge über keine geordnete Beobachtung dieses Falles, möchte Ihnen aber doch das von ihm mitteilen, was ich weiß.

Es handelte sich um die Frau des Dieners von einem Kollegen, welche während der Schwangerschaft unter den stürmischesten Erscheinungen einer sehr schweren Anaemie erkrankte, so daß der Kollege das Ende schon für nahe bevorstehend hielt. Er brachte mir damals ein Blutpräparat von der Kranken. Es trägt das Datum vom 13-IX-1901 und dient mir noch heute zur Demonstration.

Das Blutbild ist ein außergewöhnliches. Schwere Anaemie, kenntlich an der Spärlichkeit der Erythrozyten, die aber durchwegs sehr haemoglobinreich sind, also mindestens normalen Färbeindex aufweisen. Dabei sind sie zumeist normalgroß oder ein wenig vergrößert, und die vergrößerten sind geradezu durchwegs in geringem Grade polychromatisch und mitunter etwas unregel-

mäßig gestaltet, ganz so wie beim Typus S. Poikilozytose fehlt fast vollkommen. Dagegen sind ganz enorme Mengen von kernhaltigen Roten vorhanden; ich schätze ihre Zahl auf weit über 1000 im mm³. Zumeist sind es teils normalgroße, teils merklich vergrößerte Normoblastentypen, deren Kern bei der Mehrzahl klein und piknotisch, vielfach in Kleeblatt- oder Rosettenform aufgelöst erscheint, bei einer Minderzahl aber auch eine tadellos erhaltene Struktur aufweist. Außer ihnen aber gibt es auch sehr zahlreiche, bedeutend vergrößerte Mittelformen gegen den Megaloblastentypus zu, und manche sind so groß und haben einen so großen, schön strukturierten Kern, daß man sie in einem Kinderblute ohneweiters als Megaloblasten bezeichnen würde. Den Megaloblastentypus der echten Perniziosa aber habe ich nicht gesehen. — Das dritte bemerkenswerte Kennzeichen des Blutbildes ist endlich eine ausgesprochene neutrophile Leukozytose mit zahlreichen Myelozyten und Metamyelozyten, während die polymorphkernigen Neutrophilen fast durchwegs vollkommen normale Morphologie erkennen lassen. Eosinophile sind selten, auch die Lymphozyten treten zurück, während die großen Einkernigen ziemlich zahlreich vorhanden sind. Blutplättchen spärlich.

Ich hatte ein ähnliches Bild bis dahin nur bei metastatischer Knochenmark-Karzinose und schweren Kinderanaemien gesehen und kannte ähnliche Bilder noch bei subakuten Blutgiftanaemien. Für keine von diesen Möglichkeiten aber ergab sich irgend ein Anhaltspunkt, die Anaemie blieb ohne Erklärung. Heute kenne ich ganz analoge Erythroblasten- und Leukozytenbilder auch als Teilerscheinungen einer Blutkrise bei echter Perniziosa; nur die Erythrozytenmorphologie ist hiebei doch noch etwas anders. — Es handelte sich im vorliegenden Falle auch offenkundig wirklich um eine Blutkrise.

Über den klinischen Verlauf des Falles habe ich leider keine Notizen und bin auf meine Erinnerung angewiesen. Ich weiß nur, daß sich die Kranke nach jener ersten Blutuntersuchung unerwartet rasch erholte und später anscheinend eine normale Entbindung hatte. Längere Zeit nach dieser kam sie einmal zu mir auf die Klinik zu einer Blutuntersuchung; das war am 9-V-1902. Sie war relativ wohl und sah aus wie eine Perniziosa in einer ziemlich weit vorgeschrittenen Remission. Irgend welche Organerkrankung bestand sicher nicht, doch kann ich mich an die Einzelbefunde, an Milz, Leber, Knochensystem und Herz nicht mehr erinnern. Die Blutuntersuchung ergab mir damals (nachmittags):

R. = 2,136.000, Hb. fehlt, W. = 9040, darunter 26.04% Ly., ziemlich viel Mz. (0.86%), wenig Eos., vereinzelte Myel.; Erbl. sind nicht zu sehen. Die Erythrozyten zeigen mäßige Größenunterschiede und sehr geringe Poikilozytose; die vergrößerten Erythrozyten sind auch hier fast durchwegs in geringem Grade polychromatisch, wie beim Typus S.

Wie es der Kranken die nächste Zeit weiter erging, weiß ich nicht: es wurde mir aber nach längerer Zeit mitgeteilt, daß sie einem Nachschube der Anaemie erlegen sei.

Es handelt sich also im vorliegenden Falle um eine schwere und zweifellos haemolytische Anaemie von stürmischem Beginn, mit Blutkrise und weitgehender Remission und schließlich mit letalem Nachschube, deren Blutbild während der Remission jenem des Typus S. sehr nahesteht. Es unterliegt wohl keinem

Zweifel, daß geradezu alle Autoren diesen Fall kurz und bündig als perniziöse Schwangerschaftsanaemie bezeichnen würden, und weiterhin bin ich überzeugt, daß die große Mehrzahl der Fälle, welche als puerperale Perniziosa bezeichnet werden, diesen Namen mit gewiß nicht mehr, wohl aber oft mit weniger Recht tragen als etwa der eben skizzierte Fall.

Ich möchte überhaupt glauben, daß es hoch an der Zeit wäre, die kritische Sonde an die schweren Anaemien in Schwangerschaft und Puerperium, insbesondere an die letzteren anzulegen, anstatt unter der schützenden Flagge «perniziöse Anaemie» alles nur mögliche, das in Ätiologie und Pathogenese nach allen Richtungen auseinanderstrebt, zu vereinigen und hernach über glänzende Heilerfolge der verschiedensten Verfahren bei «perniziöser» Anaemie zu berichten.

Es dürfte ja nicht zu bezweifeln sein, daß die Schwangerschaft ausnahmsweise bei disponierten Individuen imstande ist, durch Lieferung oder Aktivierung des bereits mehrfach besprochenen ätiologischen Teilfaktors a eine echte Perniziosa auszulösen, die dann nach der natürlichen oder der künstlich herbeigeführten Beendigung der Schwangerschaft entweder abheilt oder wie eine kryptogenetische Perniziosa weiterverläuft. Ebenso liegt die Möglichkeit vor, daß eine echte kryptogenetische Perniziosa oder ein Typus S. zufällig während einer Schwangerschaft beginnt, ohne von ihr irgendwie abhängig zu sein. Nach den vorliegenden Berichten und namentlich nach den therapeutischen Erfolgen von Bluttransfusionen und Blutinjektionen aber dürften diese beiden Möglichkeiten in praxi stark in der Minderzahl sein gegenüber ätiologisch anders aufzufassenden und dementsprechend auch prognostisch anders zu bewertenden schweren Anaemien, bei denen allerdings haemolytische Vorgänge ebenfalls eine hervorragende oder gar die einzige Rolle spielen.

Wie ich gleichfalls bereits früher angedeutet habe, muß man weiters mit der Möglichkeit einer haemolytisch wirksamen Plazentartoxikose rechnen. Ich glaube kaum, daß in solchen Fällen das haematologische Vollbild einer Perniziosa zustande kommen wird; es dürfte eher ein Bild sein, das den anderen haemolytischen Anaemien, dem haemolytischen Ikterus und dem Typus S. nahesteht oder zugehört. Diese Krankheitsformen dürften dann mit der Schwangerschaftshaemoglobinurie in eine engere Gruppe zu bringen sein.

Was vollends die «puerperalen» schweren Anaemien betrifft, so dürften hier Blutverluste bei der Entbindung und septische Infektionen vom Genitale aus mit haemolysierender Komponente ätiologisch die Hauptrolle spielen; wie viel der eine, wie viel der andere Faktor — das wird natürlich nur bei sorgfältiger Erwägung im Einzelfalle annähernd zu entscheiden sein. Niemals haben aber solche Fälle das wirkliche Blutbild einer Perniziosa, mögen sie noch so schwer sein und noch so schlecht verlaufen. Ich habe solche Fälle sowohl nach septisch infiziertem Abortus als nach septisch infizierter Entbindung gesehen, und einer der Fälle wurde auch mit der Diagnose «perniziöse Anaemie» von einer Entbindungsanstalt auf meine Abteilung gebracht. Aber diese Fälle haben, wie gesagt, weder klinisch noch haematologisch eine Gemeinschaft mit der Perniziosa und werden sowohl nach dem Erythrozyten- als nach dem Leukozytenbilde (septische Leukozytose) von jedem haematologisch erfahrenen Beobachter leicht differenziert werden können, wenn man sich einmal die Mühe nimmt, kritisch beurteilend vorzugehen.

Akute haemolytische Anaemien.

Es gibt nun aber nicht nur kryptogenetisch-haemolytische Anaemien, welche von vornherein schleichend beginnen und rekurrierend verlaufen, und solche, welche ziemlich akut mit einem sehr vielgestaltigen Blutbilde einsetzen und dann nach eingetretener Remission chronisch-rekrudeszierend weiterverlaufen wie der letztbesprochene Fall, sondern auch solche, welche in e i n e m Zuge akut zum Tode führen und so wieder ein klinisches Bild für sich darstellen. Ich verfüge nur über eine einzige derartige Beobachtung, welche ich Ihnen als Beispiel kurz skizzieren will.

Am 5-IX-1910 wurde ich pro consilio zu einer 61-jährigen Dame gerufen, deren Krankheitsgeschichte folgendes ergab: Sie war immer mager, aber bis auf einen in den Sechzigerjahren (des 19. Jahrhunderts) überstandenen Typhus immer gesund gewesen. Vor 2½ Jahren wurde ihr Mann von einem Schlaganfall betroffen, war halbseitig gelähmt und zum Schlusse psychotisch. Die Frau hat ihn die ganze Zeit über allein gepflegt, und das hat sie sowohl körperlich als psychisch außerordentlich heruntergebracht, letzteres um so mehr, als auch andere Todes- und Unglücksfälle die Familie trafen. Die Kranke litt unter dem Drucke dieser Verhältnisse während der letzten 2 Jahre

an Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit, auch hatte sie viel Aufstoßen. Am 8. Juli 1910 starb der kranke Mann, und Ende Juli sah der behandelnde Arzt unsere Patientin; sie machte ihm den Eindruck einer zwar erschöpften, aber nicht wirklich kranken Frau. Da sich aber das Aufstoßen und die Appetitlosigkeit steigerten, ging sie am 27-VIII. zu Verwandten auf das Land in eine Höhenlage von über 700 *m.* Dort verschlimmerte sich jedoch ihr Zustand ganz rapid, sie fühlte sich unendlich schwach, so daß sie sich kaum auf den Füßen erhalten konnte, verlor völlig den Appetit und hatte ein krampfartiges, dem Schluchzen nahestehendes, rülpsendes Aufstoßen, dann bekam sie Erbrechen und Durchfälle. Sie mußte also schon nach 4 Tagen, am 1-IX. schleunigst nach Wien zurückkehren. Sie kam ganz elend an, das Aussteigen aus der Eisenbahn machte ihr die größten Schwierigkeiten und verursachte heftige Dyspnoe, sie war sehr blaß und dabei ganz ausgesprochen ikterisch. Der Arzt fand eine Tachykardie von 130—140 Pulsen, Herzgeräusche an allen Ostien, geschwollene Leber und Milz. Trotz des verordneten Anaesthesins bestanden heftige Schmerzen in der Magengegend und unstillbares Würgen, Rülpsen und Erbrechen fort.

Befund vom 5-IX. vorm.: Magere Frau. Enorme Blässe und dabei ausgesprochener, aber nicht hochgradiger Ikterus. Temperatur fast immer erhöht, zwischen 37.0° und 38.5° unregelmäßig schwankend. Augenlider sehr deutlich geschwollen. Sensorium geringgradig getrübt. Zunge ganz trocken, rissig. Mandeln nicht vergrößert. Keine Drüsenschwellungen. Im Bereiche der Lungen keine Schalldämpfung, aber an verschiedenen Stellen, vorne an der Herzbasis, rückwärts verstreut spärliches und nur vorübergehend hörbares kleinblasiges, nicht klingendes Rasseln. Herz nach beiden Seiten geringgradig erweitert; an allen Ostien ein langgezogenes systolisches Geräusch, der zweite Ton überall rein, nicht verstärkt. Das Brustbein auf Druck kaum abnorm empfindlich, die übrigen Knochen gar nicht. Abdomen nicht wesentlich aufgetrieben. Die Leber ist überall als gleichmäßig vergrößert zu tasten, der untere Rand 2—3 Querfinger tiefer als in der Norm; das Organ ist etwas derb und überall druckempfindlich; kein umschriebener Tumor in ihm nachweisbar. Links schließt an die Leber unmittelbar ein großer Milztumor an, welcher nach vorne bis zur verlängerten linken Parasternallinie reicht und nach unten 1½ Querfinger den Rippenbogen überschreitet; nach rückwärts reicht die Milz mindestens bis in die hintere Axillarlinie, der obere Rand der Milzdämpfung steht an der achten Rippe und ist respiratorisch verschieblich. Die Magengegend ist auf Druck nicht schmerzhaft, ebensowenig das übrige Abdomen. Nirgends findet sich ein Tumor; kein Flüssigkeitserguß. Keine Ödeme der unteren Extremitäten. Im Harn findet sich sehr viel Nukleoalbumin, eine Spur von Serumalbumin, kein Zucker; kein Gallenfarbstoff, dagegen ganz enorme Mengen von Urobilinogen, das nach Zusatz von Jodtinktur spektroskopisch bei der allerstärksten Verdünnung noch immer nachweisbar ist; keine Diazoreaktion. Im Sedimente massenhaft Urate; vereinzelte hyaline, etwas zahlreicher granulierte, vereinzelte epitheliale Zylinder, keine Erythrozyten. Von den Stühlen ist nichts notiert, jedenfalls waren sie weder entfärbt noch blutig.

Vom Blute machte ich mir morgens, da ich keine weiteren Apparate bei mir hatte, nur ein Trockenpräparat, am Abend wurde dann eine vollständige Untersuchung durchgeführt:

R. = 1.192.000, Hb. (Sahli corr.) = $\frac{48-49}{2}$ = 24—25%, F.J. also gut 1.0; W. = 10.800, von diesen sind: Pol., fast ausschließlich Neutr. = 75.75%, Neutr. Myel. = 1.13%, Mz. = 0.10%, Plz. = 0.31%, Gr. E. = 11.20% = 1210 im mm^3 und Ly. = 11.51% = 1240 im mm^3. Erbl. = 840 im mm^3. — Morphologischer Befund: Die Erythrozyten sind mit ganz vereinzelten Ausnahmen haemoglobinreich, sie haben fast durchwegs runde Form; ihre Größe ist zur größeren Hälfte normal, gut $^1/_3$ aller Zellen ist aber in ganz mäßigem Grade vergrößert, gequollen, nur sehr spärlich sind abnorm kleine Elemente; ausgesprochene Mikrozyten fehlen fast ganz. Geradezu alle als vergrößert erscheinenden Zellen, also mindestens $^1/_3$ der Gesamtzahl, sind in wechselndem Grade, aber zumeist nicht sehr hochgradig polychromatisch, und ein sehr bedeutender Teil dieser gequollenen und polychromatischen Zellen zeigt unregelmäßige Haemoglobinverteilung, unregelmäßige Dellenbildung; ein kleiner Teil ist überhaupt ganz unregelmäßig geformt, wie zerknüllt oder angenagt. Es handelt sich also hier wohl sicher um degenerative Vorgänge. Daneben finden sich jedoch in geringerer Zahl auch normalgroße und gut erhaltene, stark polychromatische Zellen, und in einzelnen von diesen kann man sowohl an der hellerbläulichen Färbung als an den noch gerade erkennbaren und durch den Randkontur deutlich abgegrenzten Kernresten nachweisen, daß es sich um Jugendpolychromasie handelt. Punktierte Erythrozyten sind jedoch nicht zu sehen, nur einzelne Erythroblasten weisen basophile Granulierung auf. Erythroblasten sind in sehr großer Zahl vorhanden, fast ausnahmslos unverkennbare Normoblastentypen; nur einige wenige sind beträchtlich vergrößert, haben aber auch dann einen chromatinreichen, stark strukturierten und tadellos scharf abgegrenzten Kern. Manche, besonders die etwas vergrößerten Erythroblasten haben ein geradezu rein basophiles Protoplasma ohne Haemoglobinfärbung und sind nur an dem typischen Kerne als solche zu erkennen; in ihnen findet sich auch gelegentlich Mitose und basophile Protoplasmakörnung. Die typischen, haemoglobinführenden Normoblasten sind in verschiedenem Grade polychromatisch, haben teils gut strukturierte, teils piknotische und sehr häufig auch hantel- oder kleeblatt- oder rosettenförmige Kernfiguren; vereinzelt findet sich Karyolyse. — Die Blutplättchen sind in geringem Grade vermehrt, manche Exemplare außergewöhnlich groß. — Die Leukozyten sind mäßig vermehrt durch Zunahme der Neutrophilen und der großen Einkernigen. Unter den ersteren finden sich ziemlich zahlreiche Myelozyten und Metamyelozyten, sonst weisen aber die Neutrophilen keine krankhaften Formveränderungen auf. Die großen Einkernigen sind zum Teile vergrößert und dann öfters unregelmäßig gestaltet, mitunter findet sich grobe, unregelmäßige Vakuolisierung, hie und da sind in ihnen Erythrozytentrümmer und selbst ganze Erythrozyten phagozytiert. Ganz spärlich finden sich jugendliche lymphoide Zellformen, offenkundig Myeloblasten. Die Lymphozyten sind vollkommen unverändert und sowohl prozentisch als absolut auffällig vermindert. Die vorhandenen Plasmazellen haben myeloblastischen Charakter.

Dieses eben geschilderte ganze Krankheitsbild und insbesondere der ausführlich mitgeteilte Blutbefund ließ keine andere Deutung des Falles zu, als die Annahme einer akuten haemolytischen Anaemie, welche Diagnose ich auch dann zugleich mit einer vollkommen ungünstigen Prognose stellte. Nur solatii causa wurde von der Vornahme einiger Arsazetininjektionen gesprochen und wurden Sauerstoff-Inhalationen und Exzitantien verordnet. — Nach Mitteilung des

behandelnden Arztes blieb der Zustand den ersten Tag nach meiner Untersuchung annähernd stationär, dann kam eine Trübung des Sensoriums dazu, der Ikterus wurde geringer, die Diarrhöen und das Würgen hörten auf, dagegen schrie die Kranke öfters aus ihrem somnolenten Zustande angstvoll auf. Allmählich wurde die Herzschwäche stärker und am 8-IX-1910 erfolgte unter diesen Erscheinungen der Tod.

Sie haben hier, meine Herren, ein in seiner Schwere und Unerbittlichkeit imponierendes Krankheitsbild vor sich, das sich klinisch als eine akut tödlich verlaufende kryptogenetisch-haemolytische Anaemie charakterisiert und haematologisch sich ganz eng an die morphologischen Verhältnisse des Typus S. und des eben vorher geschilderten Falles einer während der Schwangerschaft einsetzenden haemolytischen Anaemie anschließt, sich dagegen von der echten Perniziosa ganz zweifellos und unverkennbar unterscheidet. Auch diese Beobachtung ist im klinischen Sinne leider unvollständig und lückenhaft, da es sich eben um eine ganz kurze Begutachtung in der Privatpraxis handelt, dazu noch in einem terminalen Stadium. Es fehlt eine Resistenzprüfung der Erythrozyten, eine bakteriologische Blutuntersuchung und schließlich — die Autopsie. Ätiologisch ist also der Fall völlig unaufgeklärt, und alle die folgenden Erörterungen, welche dem Bestreben gelten, zwischen ihm und den heute vorher besprochenen Typen eine Verbindung herzustellen, können sich natürlich nicht auf ätiologische, sondern nur auf pathogenetische Fragen beziehen, möge die Ätiologie nun eine wesensgleiche oder eine verschiedene sein.

*

Beziehungen der letztbesprochenen Krankheitsformen zueinander.

Wer aus Blutbildern auf Grund einer 1½ Dezennien langen Erfahrung so zu lesen gelernt hat wie ich, muß zu der Auffassung kommen, daß bei all den heute bisher besprochenen Krankheitsformen ein geradezu einheitlicher Typus der Schädigung von Blut und Markgewebe vorliegt, dessen klinische Varietäten sich in ihrem verschiedenen Verlaufe durch verschiedene Wirkungsstärke einer noch unbekannten, vielleicht auch nicht einheitlichen, aber überall ganz einheitlich wirksamen haemolysierenden Schädlichkeit hinreichend erklären lassen.

Die Wirkungsweise dieser Noxe oder Noxen scheint mir von jener der Perniziosaschädlichkeit verschieden zu sein, sonst könnte man nicht so deutlich verschiedene und in beiden Typen doch nach ihrem ganzen Charakter wieder so scharf umrissene und einheitliche morphologische Blutbilder und ins-

besondere Erythrozytenbilder bekommen. Diese kennzeichnen sich, um es noch einmal zusammenfassend hervorzuheben, bei der heute besprochenen Krankheitsgruppe durch das vollkommene Fehlen einer eigentlichen Megalozytose, das Fehlen einer Mikro- und einer irgendwie hervorragenden Poikilozytose. Die überwiegende Mehrzahl der Erythrozyten ist annähernd normalgroß, es sind nur Größenschwankungen vorhanden, welche die normalen in ganz bescheidenen Grenzen überschreiten. Allerdings ist dabei stets ein beträchtlicher Teil der Erythrozyten eben um ein geringes vergrößert; diese vergrößerten Erythrozyten haben aber nicht die morphologischen Charaktere echter Megalozyten wie bei der Perniziosa, sondern in einer ganz auffälligen und durchaus konstanten Weise die Charaktere gequollener und degenerativ-polychromatischer Erythrozyten. Das sind also meiner Auffassung nach ursprünglich Normozyten gewesen, welche in einem Vorstadium des Abbaues durch Aufnahme plasmatischer Elemente und sehr häufig unter gleichzeitig beginnender Haemoglobinabgabe aufgequollen und polychromatisch geworden sind, genau so, wie ich das für die gequollenen polychromatischen Zellen der Blutungsanaemie, besonders bei der akuten Form dieser beschrieben habe.

Ich bin sonach nicht geneigt, bei den Anaemien des heute besprochenen Typus überhaupt einen megalozytischen bezw. makro-normoblastischen und megalosblastischen Regenerationsmodus anzunehmen. Es fehlt vielmehr im ganzen Blutbilde jeder Anhaltspunkt für eine solche Annahme, und auch die histologische Untersuchung des Falles S. hat keinen solchen Anhaltspunkt zu Tage gefördert. Die sehr gewöhnlich und oft in großer Zahl im Blute vorhandenen Erythroblasten sind fast ausschließlich typische Normoblasten oder höchstens leicht vergrößerte Zellen dieses Typus und basophile Erythroblasten mittlerer Größe. — Es fehlt also in den Fällen unseres Typus durchaus nicht an Erscheinungen einer Knochenmarkreizung und auch nicht an den Zeichen einer gesteigerten Markregeneration. Dementsprechend gibt es auch stark polychromatische und n i c h t vergrößerte Erythrozyten, in manchen dieser Zellen kann man bei geeigneter Färbung (Romanowsky) noch den Kernkontur oder andere Reste eines weitabgebauten Kernes nachweisen, mitunter sieht man in Zellen derartiger Beschaffenheit auch basophile Granulierung, welche in den gequollenen polychromatischen Erythrozyten eben so sicher und jederzeit

fehlt, während es bei der Perniziosa sehr wohl basophil granulierte Megalozyten gibt. Die Art der Markreaktion und der Markschädigung ist aber eine unverkennbar andere als bei der echten Perniziosa; es fehlt die bei letzterer so eigenartige und das Blut- und Markbild kennzeichnende Abartung unter dem Einflusse der Noxe. Das drückt sich bei den letztbesprochenen Fällen nicht nur in den bisher angeführten morphologischen Eigenheiten des Erythrozytenbildes, sondern auch im Leukozytenbefunde aus, welcher gewöhnlich durch das Fehlen der Leukopenie, also der Granulozytenverminderung bei relativer Lymphozytose, sowie andererseits durch das Fehlen der bei der Perniziosa fast immer zu beobachtenden eigenartigen Vergrößerung der polymorphkernigen Neutrophilen gekennzeichnet ist. Auch die Blutplättchen sind nicht wie bei der Perniziosa vermindert, sondern mindestens normal, manchmal aber deutlich vermehrt.

Alle diese blutmorphologischen Charaktere finden sich bei den Fällen des Typus S. und bei den zwei zuletzt besprochenen Fällen haemolytischer Anaemie in durchaus gleicher Weise wieder, so daß ich eben, wie schon angedeutet, zu der Meinung gekommen bin, daß hier ein pathogenetisch einheitlicher, der Perniziosa gegenüberzustellender Krankheitstypus haemolytischer Anaemie vorliegt, dessen verschiedene klinische Bilder nur durch Verlaufseigentümlichkeiten, wahrscheinlich aber nicht durch pathogenetische Verschiedenheit hervorgebracht werden. — Eine ätiologische Einheitlichkeit aber vermag ich natürlich nicht zu behaupten.

Es ist leicht möglich, daß eine Reihe von Fällen des «erworbenen haemolytischen Ikterus» der französischen Autoren ebenfalls diesem Typus zugehören; eine diesbezügliche Sicherstellung ist aber dermalen nicht möglich, weil einerseits die Beschreibungen des morphologischen Blutbildes seitens der Franzosen nicht in allen belangreichen Einzelheiten so eingehend sind, um aus ihnen die morphologische Gleichartigkeit mit meinen Fällen zur Sicherheit entnehmen zu können, und weil andererseits in meinen Fällen die Bestimmung der Erythrozytenresistenz fehlt. — Zur endgültigen Aufstellung eines neuen Krankheitsbildes fehlen uns ja auch noch ausreichende anatomische Befunde, da bisher nur mein Fall S. zur Obduktion gelangte und auch in diesem Falle durch die histologische Untersuchung nicht alle Fragen beantwortet worden sind, welche

wir heute zu stellen berechtigt und gezwungen sind. Immerhin möchte ich aus dem Obduktionsbefunde die Tatsache hervorheben, daß die Haemosiderose in Leber, Milz und Knochenmark so ganz geringfügig ist, im Gegensatze zu den Befunden bei der echten Perniziosa, wo gerade diese Organe von der Blutpigmentanhäufung am meisten betroffen werden, während in unserem Falle, ähnlich wie bei manchen Formen von paroxysmaler Haemoglobinurie, die Nierenepithelien der Hauptsitz der Siderose sind. Dieser Befund dürfte meines Erachtens wohl auf einen anderen Modus des Erythrozytenabbaues bei unserem Krankheitstypus gegenüber der Perniziosa hinweisen, und im gleichen Sinne würde die ungeheure Häufigkeit der degenerativen Erythrozyten-Polychromasie im kreisenden Blute zu deuten sein, welche wir in einem nur annähernd ähnlichen Ausmaße bei der Perniziosa nicht wiederfinden. Für eine Verschiedenheit in der Pathogenese würde auch sprechen die Häufigkeit eines großen Milztumors und die wiederholt beobachtete Leberschwellung, welcher im Falle S. direkt zirrhoseartige Gewebsveränderungen mit Umbau des Leberparenchyms zugrunde liegen. Ebenso endlich das stärkere Hervortreten leicht ikterischer Episoden im Krankheitsverlaufe, das zweifellose An- und Abschwellen namentlich der Milz gleichzeitig mit Verschlimmerungen und Remissionen im Krankheitsbilde und die Neigung zu Konkrementbildung in der Gallenblase — lauter Eigenschaften, welche wieder dem erworbenen haemolytischen Ikterus zukommen.

Nach all dem Gesagten halte ich mich wirklich schon jetzt für berechtigt, die heute besprochenen Krankheitsformen von der echten Perniziosa als eine pathogenetisch verschiedene Type innerhalb der Gesamtgruppe der kryptogenetischen primärhaemolytischen Anaemien abzutrennen, sie hiegegen (trotz der fehlenden Erythrozyten-Resistenzprüfung) wenigstens mit einem Teile der kryptogenetischen Formen des erworbenen haemolytischen Ikterus in enge Verbindung zu bringen; und ich habe die Überzeugung, daß schon die nahe Zukunft aus den hier scheinbar noch etwas gewalttätig aneinandergereihten Einzelbildern ein neues, einheitliches und wohlumgrenztes Krankheitsbild schaffen wird.

42. Vorlesung.

(IX. «Aplastische» haemolytische Anaemien. — Schlußbemerkungen über kryptogenetische und symptomatische haemolytische Anaemien.)

Mit der letzthin besprochenen Gruppe ist aber die Reihe der kryptogenetischen haemolytischen Anaemien noch immer nicht erschöpft. Denn noch bleibt mir eine sowohl klinisch als blutmorphologisch als pathologisch-anatomisch wohlumschriebene Gruppe zu besprechen, welche sich durch die mangelhafte Knochenmarkreaktion gegenüber der Einwirkung einer haemolysierenden Schädlichkeit kennzeichnet und gemeiniglich mit dem von Ehrlich herrührenden Namen «aplastische Anaemie» belegt wird.

Ich muß aber hier noch einmal, wie schon früher, ausdrücklich betonen, daß der eben angeführte Name in der Verwendung, welche er jetzt findet, nur das eine besagt, daß es sich um irgend eine Anaemie mit mangelhafter oder fehlender Markreaktion handelt, während damit eine Kennzeichnung des pathogenetischen Charakters der Anaemie nicht gegeben ist. — Es können eben anaemische Zustände ganz verschiedenen Ursprunges und ganz verschiedener Entstehungsart durch die Eigenschaft der mangelhaften oder geradezu fehlenden Reaktion von seiten des Knochenmarkes ausgezeichnet sein, und sie alle werden ja das gemeinsam haben, daß sie sowohl ihrem klinischen Verlaufe nach als auch nach ihren Blutbefunden eben alles das mehr oder minder vollständig vermissen lassen, was auf eine gesteigerte Marktätigkeit hinweisen könnte. Je nach der Ätiologie und Entstehungsweise der Anaemie aber wird naturgemäß wohl auch

das klinische und das Blutbild dieser Anaemien verschieden sein können und geradezu verschieden sein müssen und ich meine, daß es heute gar keine Berechtigung mehr hat, sie alle wahllos unter einem gemeinsamen Namen zu vereinigen.

Die erste Beobachtung von Ehrlich[1]) betraf eine Blutungsanaemie, und gleicher Art waren mehrere der später in der Literatur niedergelegten Beobachtungen. Wir haben ja auch weiter oben bei Besprechung der Blutungsanaemie bereits auf diese Fälle hingewiesen und auch die experimentellen Untersuchungen besprochen, welche Blumenthal und Morawitz[2]) und später Morawitz und Rehn[3]) zur Klärung dieser Frage angestellt haben. Es scheint nach ihnen, um das zu wiederholen, keinem Zweifel zu unterliegen, daß durch wiederholte Blutverluste, namentlich bei älteren Tieren, relativ leicht eine Markerschöpfung, ein Schwund der Erythroblasten und Granulozyten und eine myeloblastische Umwandlung des Zellmarkes hervorgebracht werden kann, und daß es bei Blutungsanaemien gar nicht oder nur sehr schwer und in geringem Ausmaße zu einer extramedullären Blutzellenbildung kommt. Dieses letztere Vorkommnis ist aber später durch Skornjakoff sichergestellt worden[4]), wenn er nur die Versuchstiere durch mehrere Monate vermittelst wiederholter Aderlässe anaemisch erhielt und ausreichende Erholungspausen einschaltete. Es ist nur die Neigung zu extramedullärer Blutzellenbildung bei toxischer Anaemie größer als bei der Blutungsanaemie — konstant ist sie auch bei der ersteren nicht, und individuelle Eigentümlichkeiten spielen überall eine hervorragende, ja ausschlaggebende Rolle.

Haemolytische Anaemien mit mangelhafter oder fehlender Markreaktion. («Aplastische» haemolytische Anaemien.)

Benennung.

Von den zu einer Markaplasie führenden Blutungsanaemien haben wir also hier nicht mehr zu sprechen, sondern nur von einer Gruppe von Anaemien, welche primär-haemoly-

[1]) Charité Annalen, Bd. 13, 1888.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 90.
[3]) Ebendort, Bd. 92.
[4]) Ebendort, Bd. 101.

tischer Natur sind und bei welchen der klinische Verlauf, der Blutbefund und schließlich der anatomische Befund eben durch mangelhafte oder fehlende Markreaktion ihren besonderen Stempel aufgedrückt erhalten. Wenn wir die Ehrlichsche Namengebung, welche bei mangelhafter Richtigkeit allerdings den Vorzug der Kürze für sich hat, beibehalten, so werden wir diese Anaemieformen als «aplastische haemolytische Anaemien» bezeichnen; wenn wir uns korrekter ausdrücken wollen, werden wir die etwas langatmigere Umschreibung «haemolytische Anaemien mit fehlender (mangelhafter) Markreaktion» gebrauchen müssen. Niemals aber wird das die Pathogenese kennzeichnende und die Bezeichnung erst zu einem Namen mit scharf umschriebenem Begriffe gestaltende Beiwort «haemolytisch» fehlen dürfen.

Von mancher Seite wird auch von einer aplastischen oder aregeneratorischen oder asthenischen perniziösen Anaemie gesprochen. Ich habe auch dieser Benennung gegenüber meine Stellung bereits oben gekennzeichnet. Es gibt haemolytische Anaemien unbekannten Ursprungs, welche von der Perniziosa zu trennen sind, und ich kann vorläufig, solange wir die Ätiologie dieser letzteren nicht zu fassen vermögen, eine Perniziosa nur dann diagnostizieren, wenn klinisch und haematologisch das als typisch geschilderte Bild vorliegt. Das ist aber bei den als «aplastische» perniziöse Anaemie bezeichneten Krankheitsformen nicht der Fall, und ich bin sonach dermalen überhaupt nicht imstande, klinisch oder anatomisch die Diagnose einer aplastischen Perniziosa zu stellen; wohl aber vermag ich klinisch und schließlich auch pathologisch-anatomisch sicherzustellen, daß es sich in einem vorliegenden Falle um eine primär-haemolytische Anaemie mit fehlender oder mangelhafter Markreaktion handelt, und demgemäß muß auch die klinische und anatomische Diagnose vorläufig noch auf eine solche Namengebung beschränkt bleiben.

Pathogenese.

Wir haben tatsächlich bis heute gar kein Beweismaterial dafür, daß den aplastischen haemolytischen Anaemien gerade die Ätiologie und Pathogenese der echten Perniziosa zukommt; genau so gut könnten es Fälle von der Ätiologie und Pathogenese des eben beschriebenen Typus S. sein, oder gerade so gut könnte es sich um eine ganz gesonderte Gruppe von

haemolytischen Anaemien handeln, deren wesentlichstes Charakteristikum eben im Gegensatze zu den beiden bisher beschriebenen Typen in einer das Mark direkt so schwer schädigenden Einwirkung der ätiologischen Noxe gelegen ist, daß eine wesentliche Markreaktion ausbleibt und daß schließlich eine Verkümmerung und Verödung des Zellmarkes zustande kommt anstatt einer Hyperplasie wie bei den zwei anderen Formen haemolytischer Anaemie.

Diese Frage müssen wir uns ja von allen zuerst vorlegen: Ist das Ausbleiben der Markreaktion und die daraus folgende Markverkümmerung und Verödung die Folge einer eigenartigen Wirkung einer besonderen Krankheitsnoxe, oder aber ist sie nur die Folge einer Eigenart des betroffenen Individuums, das auf eine Schädlichkeit, welche andere Individuen mit lebhafter Markreaktion und Markhyperplasie beantworten, in abnormer Weise mit einer Markverkümmerung reagiert? — Aber auch diese Vorfrage können wir noch nicht beantworten. Wohl scheint der Umstand, daß bei experimentellen Anaemien wiederholt unter Anwendung desselben Vorgehens bei verschiedenen Tieren teils lebhafte Markreaktion und Markhyperplasie, teils aber Markerschöpfung und Verkümmerung herbeigeführt werden konnte, für die Annahme zu sprechen, daß auch hier individuell verschiedene Reaktionen auf eine gleiche ätiologische Schädlichkeit vorliegen könnten. Aber der Analogieschluß ist nicht zwingend, selbst wenn ich als weiteren Baustein für eine solche Annahme die Beobachtung hinzufüge, daß es mir gelungen ist, sowohl klinisch als anatomisch in einem gleich später ausführlich zu besprechenden Falle von aplastischer haemolytischer Anaemie eine gleichzeitige Hypoplasie des Gefäßsystemes, also überhaupt eine hypoplastische Konstitution festzustellen, und wenn ich, wie schon früher, auf die Tatsache hinweise, daß die Entwicklung des Gefäßsystemes und des Blutbildungssystemes in dem innigsten Zusammenhange miteinander stehen. All das kann im besten Falle für eine gewisse Wahrscheinlichkeit der Annahme geltend gemacht werden, daß eine hypoplastische Konstitution gelegentlich zu einer hypoplastischen Markreaktion auf eine haemolysierende Schädlichkeit Anstoß geben könne, aber es bildet keinen Beweis; denn genau so gut kann ich auf Fälle hinweisen, wo bei unzweifelhafter hypoplastischer Konstitution und Hypoplasie des Gefäßsystemes eine haemoly-

tische Anaemie mit tadelloser Markreaktion und dem typischen Bilde einer Perniziosa entstand, und auf der anderen Seite wieder auf Fälle von aplastischer haemolytischer Anaemie bei Fehlen von klinischen und anatomischen Zeichen einer hypoplastischen Gesamtkonstitution. Eher könnte noch der Umstand für die in Rede stehende Ansicht geltend gemacht werden, daß E. Krantz*) einen Fall von Bothriozephalus-anaemie mit mangelhafter Markreaktion beschreibt.

Immerhin ist also auch diese Frage noch nicht spruchreif, und ich glaube, wir tun das einzig richtige, wenn wir dermalen und vorläufig die Gruppe der haemolytischen Anaemien mit mangelhafter oder fehlender Markreaktion auf Grund ihrer klinischen und anatomischen Eigenheiten von den anderen haemolytischen Anaemien als einen eigenen Typus absondern und mit dem eben gebrauchten, nichts weiter präjudizierenden Namen bezeichnen, die endgültige Einreihung und Abgrenzung der Krankheitsbilder aber noch bis zur endgültigen Klarstellung ihrer Ätiologie und Pathogenese aufschieben.

*

Klinische Charakteristik.

Wenn ich es nun versuche, die wesentlichen klinischen Charaktere dieser Krankheitsgruppe zusammenzustellen, so muß ich zunächst betonen, daß dies aus der Literatur über «aplastische Anaemien» nicht gerade leicht wird, weil eben unter diesem Namen ätiologisch verschiedene und nicht zusammengehörige Krankheitsformen vereinigt worden sind.

Nur auf diese Weise ist es meines Erachtens und nach meiner eigenen Erfahrung zu erklären, wenn von mancher Seite die Behauptung aufgestellt wird, für die «aplastische» Anaemie sei gegenüber der ausreichend regenerierenden Perniziosa die Herabsetzung des Färbeindex charakteristisch. Nach den sichergestellten Beobachtungen der Literatur und nach meinen eigenen ist das bei den haemolytisch-aplastischen Anaemien unzweifelhaft nicht der Fall; diese Krankheitsformen haben vielmehr regelmäßig einen um die Norm herum schwankenden, also hohen, und gar nicht so ausnahmsweise auch einen in mäßigem Grade über die Norm hinaus gesteigerten Färbeindex. Merklich unter der Norm könnte er höchstens gelegentlich in frühen Krankheit-

*) Inaugural-Dissertation, Zürich, 1906.

stadien stehen. Die Höhe der Haemoglobin- und Erythrozytenwerte hängt dabei von der Krankheitsphase ab; bemerkenswert ist nur gegenüber der Perniziosa und dem Typus S., daß ausgesprochene und weitgehende Remissionen nicht vorkommen, sondern daß der Verlauf, der mangelhaften Knochenmarkreaktion entsprechend, wirklich ein progressiver ist und daß er höchstens durch Perioden eines stationären Befundes und nur ausnahmsweise durch eine ganz vorübergehende und geringfügige Steigerung der Zellwerte unterbrochen werden kann. — Dementsprechend ist auch die Krankheitsdauer eine viel kürzere als bei den früher besprochenen Typen; sie beträgt einige Monate, ein halbes oder drei viertel Jahre; die längstbeobachtete Dauer dürfte bisher (in einem Falle von A. Herz*) 1½ Jahre gewesen sein.

Als Merkmale des Blutbildes sind weiterhin hervorzuheben: das Fehlen einer eigentlichen Megalozytose, einer jeden stärkeren Poikilozytose, die geringe Bedeutung von Polychromasie, das seltene Vorkommen oder gänzliche Fehlen von basophiler Granulierung und die große Seltenheit oder das Fehlen von Erythroblasten im kreisenden Blute; weiterhin eine ausgesprochene und oft sogar extreme Leukopenie durch Abnahme der Granulozyten und eine konsequente Verminderung der Blutplättchen.

Im klinischen Bilde, das sonst einer progredient verlaufenden Perniziosa zu gleichen pflegt, fällt nur die fast immer deutliche, mitunter sogar bedeutende Grade erreichende haemorrhagische Diathese als sehr wichtiges unterscheidendes Merkmal gegenüber der Perniziosa in die Augen. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß ich bei der echten Perniziosa so gut wie immer Blutungen in die Haut und in die Schleimhäute der Mund- und Rachenhöhle oder des Magen-Darmtraktes vermißt habe; fast eben so konstant findet sich in den eigenen wie in den fremden Beobachtungen das Auftreten derartiger Blutungen bei den aplastisch-haemolytischen Anaemien, und die Obduktion weist in diesen Fällen zumeist auch noch punktförmige Blutungen in den serösen Häuten nach. — Eine über das Ausmaß, welches bei der Perniziosa üblich ist, hinaus gesteigerte Schwellung von Leber und Milz kommt nicht zur Beobachtung, es fehlt

*) Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 39.

vielmehr die Milzschwellung oftmals vollkommen, und das Knochensystem ist entweder nur wenig oder gar nicht druckschmerzhaft. Auffällig oft scheinen Zeichen von hypoplastischer Konstitution vorhanden zu sein.

Das sind in kurzen Worten die wesentlichsten klinischen und haematologischen Charaktere dieser Krankheitsformen, durch welche nach meiner eigenen Erfahrung die Diagnose auf Markhypoplasie gewöhnlich bereits intra vitam ermöglicht wird, sobald es nur einmal gelungen ist, das Vorhandensein einer kryptogenetischen haemolytischen Anaemie überhaupt festzustellen. Ich habe die Diagnose wenigstens in den 3 Fällen meiner Beobachtungsreihe, welche zur Autopsie gekommen sind, durchwegs bereits klinisch fixiert gehabt.

Pathologische Anatomie.

Der pathologisch-anatomische Befund dieser Fälle weist sonst das Bild einer schweren haemolytischen Anaemie auf und ist außer den punktförmigen Blutungen nur durch das Verhalten des Knochenmarkes charakterisiert. Während dieses bei den anderen Formen haemolytischer Anaemie sattrot und hyperplastisch ist, also nicht nur die kurzen und platten Knochen, sondern auch die Epi- und die Diaphysen der langen Röhrenknochen mehr oder minder vollständig ausfüllt, ist es bei den Erkrankungen unserer Gruppe nicht nur nicht hyperplastisch, sondern zumeist sogar auch in den kurzen und platten Knochen direkt atrophisch: Das Mark dieser Knochen erscheint hell rosarot oder aber sogar gelblich-fettig mit nur einem rosigen Schimmer; ebenso ist es im besten Falle in den Epiphysen der Röhrenknochen, oder diese erscheinen überhaupt rein fettgelb, und in den Diaphysen finden sich zumeist nur im Bereiche der proximalen Hälfte in geringer Ausdehnung einzelne rote Markherde in das sonst überall allein herrschende Fettmark eingesprengt. Nur selten sind diese Markherde etwas kompakter und lebhafter rot, immer aber selbst in diesen Grenzfällen von außerordentlich zahlreichen und großen Fettareolen durchsetzt, zwischen denen sich nur schmale Zellbälkchen und Inseln von funktionierendem Markgewebe vorfinden. — Histologisch erweisen sich diese Zellbälkchen zumeist als sehr erythrozyten- und namentlich erythroblastenarm, währenddem die leukozytären Elemente und von ihnen öfters wiederum die Myeloblasten in abnormem Ausmaße überwiegen. In den Einzelheiten scheinen übrigens die histologischen Befunde durchaus individuell verschieden

zu sein. Das Vorkommen von Megaloblasten wird hie und da als Ausnahme erwähnt; zumeist fehlen diese ganz und es finden sich nur recht spärliche Normoblasten.

Beispiele aus eigener Beobachtung.

Zur Erläuterung der jetzt gegebenen kurzen Charakteristik möchte ich Ihnen nun, wie ich es bisher immer gehalten habe, eine Skizze eigener Beobachtungen vorführen, in welche ich die Hervorhebung von etwa interessanten oder belangreichen Einzelheiten einflechten möchte. — Zuerst will ich da über einen klinisch sehr interessanten und lehrreichen, haematologisch und anatomisch aber leider nicht mit der wünschenswerten Vollständigkeit beobachteten Fall berichten, dessen Stellung und Einreihung in unsere Gruppe eben dieser Mängel der Beobachtung halber nicht mit voller Sicherheit möglich ist. Ich glaube aber doch, daß er als Übergangsfall mit mangelhafter Markreaktion hier am richtigen Platze steht. — Diese Beobachtung stammt aus dem Winter 1903—1904.

Heinrich V., ein 42-jähriger Drechslergehilfe, kam am 27-XI-1903 auf der Klinik Neusser zur Aufnahme und gab folgende Vorgeschichte seiner Erkrankung:

Der Vater des Kranken war Trinker und starb an einem Herzleiden, die Mutter an Magenentartung; keine Bluter in der Familie. Er selbst hatte als Kind öfters Nasenbluten und will auch nach Verletzungen auffällig stark und lange geblutet haben, hatte aber sonst keine Blutungen. Mit dem 20. Lebensjahre hörte das Nasenbluten auf und bis zum 40. Jahre fühlte sich der Patient völlig gesund und kräftig, sah gut aus.

Seit 2 Jahren ist wieder Nasenbluten aufgetreten, das erstemal im Jahre 1901 nach starkem Schneuzen. Die Blutung war so stark, daß Patient ins Spital ging und dort tamponiert werden mußte. Sie hatte 2 Stunden gedauert. Der Kranke fühlte sich darnach matt und sah blaß aus, hatte aber keine weiteren Beschwerden. Seit dieser Zeit hat er sich nie mehr vollkommen erholt. Er war immer blaß, bekam öfters Kopfschmerzen und Ohrensausen. Nach einem Monate trat wieder Nasenbluten von 1½stündiger Dauer auf; es ging diesmal aber viel weniger Blut verloren als das erstemal. Seither hat er noch öfters Nasenbluten von geringerer Stärke gehabt, das er sich immer selbst zu stillen vermochte. Seit etwa 1½ Jahren merkt der Kranke weiterhin das Auftreten von kleinen subkutanen Blutungen, welche sich in etwa 14-tägigen Zwischenräumen an verschiedenen Körperstellen entweder beschwerdelos oder nach einem vorausgehenden Brennen einstellten; hauptsächlich wurde die Haut der Extremitäten betroffen. Seit 1 Jahre sind wiederholt auch vorübergehende und nicht beträchtliche spontane Blutungen aus dem Zahnfleisch aufgetreten. Ein einziges Mal bestand weiterhin eine minimale Haemorrhoidalblutung; schwarze Stühle oder blutiger Harn waren nie vorhanden. Dagegen hatte Patient schon vor 3—4 Jahren einmal eine

wenige Tage dauernde Sehstörung, dann hatte er monatelang Ruhe, seither aber wiederholten sich leichtere und kurzdauernde Sehstörungen öfter; zuletzt trat eine solche plötzlich vor 14 Tagen ein, und diese ist die stärkste und hartnäckigste Störung bisher gewesen. Seit einem Jahre hört er auch schlechter, und zwar auf beiden Ohren. Seit etwa 1 Jahre besteht weiters Kurzatmigkeit bei Körpertätigkeit, Patient fühlt sich zunehmend schwächer und wurde auch merklich blässer. Seit dieser Zeit ist seine Blässe allmählich für jedermann auffällig geworden und am meisten hat sie seit etwa einem halben Jahre an Stärke zugenommen, trotzdem jetzt keine nennenswerten Blutungen mehr aufgetreten sind. Eine wesentliche Besserung ist während der ganzen Krankheit nicht zu verzeichnen gewesen; Patient wurde immer schwächer, blässer, kurzatmiger, nahm auch an Gewicht um ca 5 kg ab und hatte in der letzten Zeit öfters morgens Brechreiz, außerdem Neigung zu Stuhlverstopfung. Kein Potus, keine Lues.

Befund: Der Patient ist von gedrungenem, kräftigem Körperbau, noch immer gut genährt, hochgradig blaß mit leisem gelblichem Schimmer, aber nicht wachsartig. Temperatur vollkommen normal, unter 37.0°. Klagen über leichten Kopfschmerz, Ohrensausen, etwas Schwindel beim Aufsitzen. Je eine winzige Blutung in der Lidbindehaut, weiterhin kleine punktförmige Blutungen in der Gesichthaut; kein Nasenbluten, keine Blutung der Lippen und des durch Gingivitis mit Alveolarpyorrhöe veränderten Zahnfleisches. Dagegen eine kleine Blutung an der Zungenunterfläche und ganz winzige beiderseits in der Wangenschleimhaut. Gaumen- und Rachenschleimhaut frei. Mehrfache punktförmige bis erbsengroße Hautblutungen am rechten Vorder- und Oberarm und in der linken Ellenbeuge, kleinste Blutungen verstreut auch im Nacken, in der Rückenhaut und an der Innenseite des rechten Oberschenkels. Eine hellergroße bläuliche Verfärbung am rechten Unterschenkel, sonst keine Blutungen.

Keine Schwellung der Lymphfollikel und der Lymphknoten. Hals kurz, ohne Besonderheiten. Lunge ohne Befund bis auf basale Bronchitis. Herzdämpfung geringfügig vergrößert, die Spitze links mamillar. Neben dem ersten Tone ein ganz leises systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen zu hören. Im Jugulum ist nur bei tiefem Eindringen eine ganz schwache Pulsation zu fühlen; sonst scheinen die Gefäße nicht abnorm eng zu sein. Blutdruck (Gärtners Tonometer) 85 mm Hg. Lautes Nonnensausen am Halse. — Der untere Leberrand überragt rechts in der verlängerten Mamillarlinie den Rippenbogen um 3 Querfinger. Die Milz ist weder bei Rücken- noch bei rechter Schräglage zu tasten, auch perkutorisch nicht nachweisbar vergrößert. Kein Magenplätschern. Genitale und Behaarung normal entwickelt. Der untere Teil des Brustbeinkörpers ist nur bei sehr starkem Drucke etwas empfindlich, das übrige Knochensystem nicht. Spur von Ödem an den unteren Extremitäten. Im Harn kein Eiweiß, kein Zucker; Indikan nicht vermehrt, keine Diazoreaktion, dagegen Urobilinogen deutlich positiv. Stuhl dunkelbraun, geformt, enthält nur wenig Muskelfaserreste, keine Parasiten und keine Eier von solchen; vermehrte grampositive Flora. Die Untersuchung der Nasenschleimhaut ergibt erweiterte Gefäße am Septum. Im Ohre zeigt das Trommelfell beiderseits Residuen abgelaufener Mittelohreiterung und außerdem besteht eine beiderseitige, vielleicht durch Blutungen bedingte Labyrinthstörung. Der Augenspiegel weist eine beiderseitige Neuroretinitis haemorrhagica nach mit Blutungen bis fast zur Größe eines Papillendurchmessers und kleineren streifigen Blutungen entlang den Gefäßen.

Blutbefund*) vom 28-XI-1903:

R. = 907.000, Hb. = $\frac{44}{2}$ = 22%, FJ. = 1.21, W. = 3480, darunter: Ly. = 66.14% = 2300 im mm³, Gr. E. = 8.62%, keine Myel.; es findet sich 1 Normoblast in der großen Zählkammer bei Verdünnung 1 : 10, also etwa 10 Normoblasten auf den mm³. — Die roten Blutkörperchen sind durchwegs haemoglobinreich, in herabgesetzter Rollenbildung; sie zeigen nur geringgradige Größenunterschiede und sehr geringfügige Andeutung von Poikilozytose. Geringfügig vergrößert sind mehrere Erythrozyten, und diese sind ganz schwach polychromatisch, Mikrozyten sind aber nur ganz vereinzelt anzutreffen. Sehr wenig Blutplättchen und sehr geringe Fibrinbildung. Auch im Trockenpräparate vereinzelte Normoblasten, keine Megaloblasten. Pathologische Leukozytenarten fehlen.

Verlauf: Der Patient erhielt zunächst Arsenpillen zu 1 mg Acid. arsenic., 3 Stück täglich. Der Zustand blieb unverändert, nur traten jetzt im Laufe der ersten Dezemberhälfte unter Kopfschmerzen wiederholt kleine Zahnfleischblutungen und vereinzelte Hautblutungen auf. Dazwischen fühlte sich der Patient wieder einige Tage frei von Kopfschmerzen und bekam auch keine Blutungen. Am 7-XII. wurden im Blute gefunden: R. = 880.000, Hb. (Fl.) = 19%, FJ. = 1.08, W. = 2600. Morphologischer Befund unverändert. — Im ausgeheberten Mageninhalt keine freie Salzsäure.

Dann wurden ein paar Versuche mit Injektionen von ganz kleinen Mengen eines haemolytisch wirksamen Serums gemacht. Die Erythrozytenzahl sank nach der ersten Injektion, welche am 11-XII-1903 abends gemacht wurde, bis auf 694.000, der Haemoglobingehalt bis auf 17%, um dann nach einer unmittelbar im Anschlusse an diese Blutuntersuchung am 14-XII. gemachten zweiten Injektion wieder bis auf 939.000 Er. und 21% Hb. zu steigen (15-XII.). — In den nächsten 3 Wochen ist das Befinden und sowohl der klinische als der haematologische Befund, der in täglichen Untersuchungen erhoben wurde, mit geringen Schwankungen stationär. Manchen Tag fühlt sich der Kranke ganz wohl, dann kommt wieder einmal ein Tag mit Abgeschlagenheit, Unbehagen, Eingenommenheit des Kopfes, und man kann dann mit Sicherheit darauf rechnen, daß am nächsten Tage irgendwo in der Haut oder den Schleimhäuten neue Blutungen auftreten, die aber immer geringfügig sind. Eine über die Fehlergrenzen hinausgehende Beeinflussung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte ist dabei nicht festzustellen, die betreffenden Zahlen schwanken vielmehr in recht engen Grenzen ganz unregelmäßig. Urobilinogen ist dabei im Harne ganz schwach positiv. Zwischen 16-XII-1903 und 6-I-1904 ist der niedrigste Erythrozytenwert 698.000 (1-I-1904), der höchste aber 930.000 (18-XII-1903), sonst wechseln die Zahlen meistens zwischen 700.000 und 800.000. Der niedrigste Haemoglobinwert ist dabei 17% (21-XII-1903), der höchste 21% (18-XII.); die Leukozytenzahlen schwanken zwischen 2600 (18-XII.) und 4200 (6-I.), der FJ. zwischen 1.07 und 1.29. Hie und da wird einmal ein Normoblast gefunden, die Lymphozyten sind relativ immer annähernd gleichmäßig vermehrt, jedenfalls über 50% der Gesamtzahl; niemals besteht also eine absolute Vermehrung.

*) Der Fall war ursprünglich für eine Bearbeitung von anderer Seite bestimmt, zu welcher es jedoch nicht kam. Ich besitze deshalb von ihm keine eigenen Blutpräparate und habe auch nur die erste Untersuchung und die Leukozytenzählungen der beiden letzten Untersuchungen selbst gemacht.

Gegen Ende der ersten Jännerwoche nehmen die subjektiven Atembeschwerden des Kranken und sein Schwächegefühl zu. Am 9-I-1904 wird noch einmal 0.3 cm³ haemolytisches Serum injiziert. Am nächsten Tage ist der Patient sehr apathisch und klagt über enorme Mattigkeit, so daß Kampferinjektionen gegeben werden. Am 11-I. ergibt die Blutuntersuchung: R. = 735.000, Hb. (Fl.) = 18%, FJ. = 1.23; W. = 5100. Nbl. = ca 50—60 im mm³. Über die Leukozytenverhältnisse fehlen leider weitere Angaben. — Am gleichen Tage sind mehrfache kleine Haut- und Schleimhautblutungen zu verzeichnen. In den nächsten Tagen Steigerung der Schwäche, so daß sich Patient nicht mehr ohne Hilfe aufsetzen kann, Oppressionsgefühl auf der Brust, Parästhesien an den Fingern. Die Atemnot steigert sich im höchsten Grade, trotz Sauerstoffinhalation und Kampferinjektionen. Dabei sinkt die Erythrozytenzahl relativ wenig. — Am 15-I. werden R. = 556.000, Hb. = 13%, W. = 5300 gezählt und am 17-I. ist der Blutbefund beinahe unverändert, doch sind jetzt unter 4250 Weißen nur mehr 29.84% Lymphozyten vorhanden; dagegen finden sich etwa 100 Normoblasten im mm³. Am 18-I. wird eine Kochsalzinfusion mit nur ganz vorübergehendem Erfolge in Bezug auf subjektive Erleichterung gemacht. — Am 19-I. morgens beginnt der Kranke heftig zu schreien, wirft sich im Bette herum und beruhigt sich erst nach Kampfer-Morphininjektion. Temperatur andauernd normal. Patient hustet fast reines Blut aus und hat höchstgradigen Lufthunger. Im Harne kein Eiweiß, Urobilinogen nur angedeutet. — Die Butuntersuchung um 11 Uhr vormittags ergibt:

R. = 459.000, Hb. = 11%, FJ. = 1.20; W. = 5980, darunter Ly. = 31.04% und Pol. (Neutr. + Eos.) = 60.6%, vereinzelte Myel. und Mz., dagegen ca 250 Normoblasten im mm³. Einige davon zeigen Kleeblatt- und Rosettenkern, viele haben ein etwas vergrößertes Protoplasma, aber nur eine einzige Zelle stellt einen im ganzen vergrößerten Zwischentypus dar. Es findet sich jetzt geringfügige Polychromasie an ziemlich vielen (etwas gequollenen) Erythrozyten, nirgends aber starke. — Am Nachmittag tritt Lungenödem ein und um 2 Uhr nachts der Exitus.

Die am 20-I-1904 morgens von Hofrat W e i c h s e l b a u m vorgenommene S e k t i o n ergab: Allgemeine hochgradige Anaemie, fettige Degeneration des Myokards und der Nieren, starke Pigmentierung der Lunge und Leber mit Atrophie der letzteren; hochgradige A t r o p h i e der Milz. Mäßige Enge der Aorta, geringe Hypertrophie des Herzmuskels. Zahlreiche Ekchymosen des Peri- und Epikards, der rechten Pleura und der Magen- und Harnblasenschleimhaut. Haemorrhagien im rechten oberen Lungenlappen. Ödem am Isthmus faucium und am Aditus ad laryngem. — Aus dem Befunde ist im einzelnen hervorzuheben: Die Aorta ascendens mißt im aufgeschnittenen Zustande oberhalb der Klappen 6½ cm, die Aorta abdominalis oberhalb der Teilungstelle 3½ cm. Intima glatt. Die Milz ist sehr klein, bloß 11 cm lang, 5 cm breit und ca 3 cm dick. Die Kapsel ist gerunzelt, die Pulpa sehr spärlich und rotbraun, die Trabekel sind im Verhältnis zur Pulpa gut entwickelt. Das Knochenmark der Oberarme, welches allein untersucht wurde, ist in der Diaphyse abwechselnd Fettmark und weiches dunkles Mark, wobei das erstere etwas überwiegt.

Obwohl die anatomische Untersuchung nach unseren heutigen Forderungen unvollständig geblieben und eine histologische Untersuchung überhaupt meines Wissens nicht vorge-

nommen worden ist, und obwohl ich selbst über keine Blutpräparate des Falles verfüge, glaubte ich doch, Ihnen von ihm berichten zu sollen, weil er klinisch namentlich in Bezug auf die haemorrhagische Diathese außerordentlich markante Charaktere zeigt, wie sie weder der echten Perniziosa, noch dem Typus S. zukommen, während sie bei den sogenannten aplastisch-haemolytischen Anaemien fast die durchgängige Regel bilden, und andererseits weil er anatomisch, soweit man aus den spärlichen diesbezüglichen Angaben des Befundes erschließen kann und soweit ich mich noch auf den eigenen Eindruck des Markbefundes erinnere, zwar nicht ein vollständiges Ausbleiben, aber doch ein zweifelloses Zurückbleiben der Markreaktion im Vergleiche zu allen anderen derart schweren Formen haemolytischer Anaemie darstellt.

Man kann wohl nicht von einer Markaplasie, aber doch zweifellos von einer mangelhaften Markreaktion sowohl nach dem haematologischen und klinischen Bilde als nach dem anatomischen Befunde sprechen. Diesem Befunde entspricht auch die lange Dauer von etwas mehr als 2 Jahren. Und eben als Beispiel einer Erkrankung in derartiger Mittelstellung wollte ich Ihnen den Fall mitteilen, obwohl ich ihn selbst haematologisch nur selten untersucht habe. Es wäre doch schade gewesen, wenn er ganz verloren gegangen wäre.

Der Fall gibt uns aber auch noch Anlaß, die Frage zu erörtern, ob er nicht doch eigentlich als eine posthaemorrhagische Anaemie aufzufassen sein könnte, da allem Anscheine nach die ersten Erscheinungen der Anaemie sich unmittelbar an die nach 20-jähriger Pause wieder mit besonderer Heftigkeit aufgetretene Nasenblutung im Sommer 1901 angeschlossen haben. Ich glaube wohl, daß wir diese Frage verneinend beantworten müssen. Der Blutverlust bei dieser ersten Blutung war allerdings nach der Angabe des Kranken ein bedeutender und ihm folgte auch nach einem Monate noch ein zweiter, wenngleich viel geringerer, nach; durch diese beiden Blutungen wird also gewiß eine merkliche Anaemie gesetzt worden sein, und diese kann ein mangelhaft reaktionsfähiges Markgewebe schon sehr schwer belastet haben, während sie bei einem normal reaktionsfähigen Marke in kürzester Zeit hätte ausgeglichen werden müssen. Aber der ganze weitere Verlauf zeigt doch, daß die Blutung nicht das pathogenetisch ausschlaggebende Moment gewesen

sein kann. Denn erstens tritt seit dieser Zeit eine haemorrhagische Diathese in vollkommen klassischer Weise in die Erscheinung, welche vorher durch 20 Jahre entweder gefehlt hatte oder doch latent gewesen war. Wohl meinte der Kranke, daß er auch während dieser Zeit vollständigen Wohlbefindens bei Verletzungen auffällig starke Blutungen bekam, aber spontane Blutungen fehlten vollkommen und trotz der offenbar doch seit Jugend bestehenden Erweiterung der Gefäße an der Nasenscheidewand traten während dieser Zeit auch keine Nasenblutungen auf. Es liegt also nahe, die neuerlichen Nasenblutungen schon für den Ausdruck der erwachten haemorrhagischen Diathese und somit wahrscheinlich schon für den Ausdruck der im Entstehen begriffenen, bisher aber noch nicht beachteten Krankheit anzusehen. — Weiterhin spricht in diesem Sinne der Umstand, daß eine allgemeine haemorrhagische Diathese bei Blutungsanaemien, auch bei solchen mit Markerschöpfung überhaupt nicht zur Beobachtung kommt, ferner noch das morphologische Blutbild, das ja schließlich doch eine Chloranaemie hätte ergeben müssen, da die in Betracht kommenden Blutungen schon 2 Jahre vor Beginn der klinischen Beobachtung zurückliegen, und endlich der anatomische Befund insoferne, als er eine ausgesprochene Siderose der Leber feststellt.

Wir müssen also wohl annehmen, daß es sich um eine primär haemolytisch wirksame Schädlichkeit handelte, dürfen aber diesen Fall speziell wegen der wohl zweifellos vorhanden gewesenen konstitutionellen, haemophilieartigen haemorrhagischen Diathese, welche ich wieder schon bei Lebzeiten des Kranken mit einer gewissen Hypoplasie des Gefäßsystemes in Zusammenhang brachte, als ein Argument dafür in Anspruch nehmen, daß die Mangelhaftigkeit der Markreaktion auf diese Konstitutionsanomalie zurückzuführen sei. Auch in dieser Hinsicht scheint mir der Fall Beachtung zu verdienen.

Weiterhin scheint es mir von Belang zu sein, daß das morphologische Erythrozytenbild trotz der doch immerhin noch vorhandenen Marktätigkeit so gar keine Anklänge an jenes der Perniziosa aufweist, sondern höchstens Anklänge an den Typus S. Es erscheint mir auch schon deshalb unmöglich, den Fall als eine Perniziosa mit mangelhafter Markreaktion hinzustellen; viel eher könnte es ein so abgearteter Fall des Typus S. sein. Ich glaube aber, daß man sich auf solche hypothetische Zuweisungen nicht einlassen und den Fall einfach als «primär-

haemolytische Anaemie mit mangelhafter Markreaktion» bezeichnen solle.

Nun muß ich Ihnen nach diesem Übergangsfalle aber doch auch einige zweifellose und typische Fälle von vollwertiger aplastisch-haemolytischer Anaemie vor Augen führen.

Die zweite Beobachtung stammt wie alle folgenden schon aus den letzten Jahren.

Josef Z., ein 43-jähriger Anstreichergehilfe, kam am 20-II-1911 auf meiner Spitalsabteilung zur Aufnahme und gab folgende Vorgeschichte seiner Erkrankung:

Außer Kinderkrankheiten (Scharlach, Masern, Krampfhusten) keine früheren Erkrankungen. Patient hat seit langen Jahren mit Blei zu tun und bekam auch vor 5 Jahren Krankheitserscheinungen, welche als Bleikolik aufgefaßt wurden, obwohl die vorhandenen Schmerzen gleich unterhalb des Proc. xyphoideus saßen. Auf eine zweiwochige Milchdiät Heilung. Vor 3 Jahren wieder ähnliche Beschwerden: Magendrücken, Brechreiz, Verstopfung, dazu jetzt krampfartige Schmerzen im Bauche, welche sich auf Druck verringerten. Es soll damals ein Bleisaum bestanden haben und von ärztlicher Seite wurde Bleivergiftung diagnostiziert. Nach 3 Wochen war der Kranke wieder gesund und blieb es bis Dezember 1910. Jetzt stellte sich Appetitlosigkeit ein, einige Male auch Brechreiz, nie aber Erbrechen. Ende Dezember verschwanden diese Beschwerden, dafür trat aber eine deutliche Gelbfärbung der Skleren und auch der ganzen Haut auf. Am 15. Jänner soll der Kranke ganz kanariengelb gewesen sein, der Stuhl war grauweißlich; keine wesentliche Gewichtabnahme. Unter Behandlung mit Karlsbader Salz ging der Ikterus bald wieder zurück und der Stuhl ist schon seit 5 Wochen nicht mehr weißlich. Anfangs Februar ist auch die Gelbsucht verschwunden, aber an ihrer Statt hatte sich ein fahlgelbliches Kolorit gebildet, das bestehen blieb. Gleichzeitig traten jetzt auch kleine Hautblutungen an den oberen und spärlichere an den unteren Extremitäten auf. Im Urin und Stuhl wurde nie eine blutige Verfärbung bemerkt. Seit 2 Wochen bemerkt der Patient auch, daß das Zahnfleisch angeschwollen und schmerzhaft geworden war. Gelenkschmerzen bestanden nie. Ins Krankenhaus kommt Patient über Empfehlung seines Arztes wegen der immer stärker werdenden Abgeschlagenheit und Blässe.

Befund: Mittelgroßer, grazil gebauter und beträchtlich abgemagerter Mann. Sensorium frei, keine Ödeme. Temperatur am Aufnahmstage erhöht bis zu 37.8°. Körpergewicht 51 kg. Die allgemeine Körperdecke und die Skleren auffällig blaß mit deutlich fahlgelbem Stich, aber kein ausgesprochener Ikterus. An der Streckseite und weniger an der Beugeseite der oberen und unteren Extremitäten, in geringerem Ausmaße auch am Stamme, und zwar hier vorwiegend am Rücken, finden sich zahlreiche stecknadelkopfgroße und etwas größere, auf Druck nicht abblassende purpurrote Flecken. Neben diesen punktförmigen Hautblutungen finden sich am rechten Oberarm und hinter dem linken Ohr auch ausgedehntere subkutane Blutungen, zumeist länglich gestaltet und entweder dunkelrot oder grün-gelblich verfärbt. — Der Kopf ist mesozephal, symmetrisch. Die Pupillen sind gleichweit und reagieren tadellos auf Licht und Akkommodation; die Augenbewegungen sind frei. Lippen blaß. An der Oberlippe einzelne Blutkrusten. In der Mundschleimhaut derzeit keine Blutungen.

Zunge belegt; Zahnfleisch geschwollen und rötlichbraun, ohne Geschwüre und ohne deutliche Blutunterlaufungen. Kein Bleisaum. Tonsillen nicht geschwellt, auch am Halse und sonst am Körper keine Schwellung der Lymphknoten. Schilddrüse tastbar, aber nicht vergrößert. — Brustkorb lang und schmal, der epigastrische Winkel spitz. Das Brustbein und ebenso das übrige Knochensystem ist nicht druckempfindlich. Lunge etwas gebläht, geringe Bronchitis, sonst kein Befund. Die Herzspitze liegt im 5. Interkostalraum in der linken Mamillarlinie, die Herzdämpfung ist nach rechts und oben nicht vergrößert; kein deutliches Geräusch zu hören. Der zweite Aortenton nicht akzentuiert. Herzaktion regelmäßig, Puls 84, Gefäße weich; Blutdruck (Tonometer): 75—80 mm Hg. — Abdomen im Niveau des Thorax. Leber deutlich vergrößert, der untere Rand steht etwa 3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens. Die Milz ist nicht tastbar. Sonst im Abdomen nichts Abnormes. Genitale normal entwickelt. Patellarreflexe etwas gesteigert. Im Harne weder Eiweiß, noch Zucker, noch Indikanvermehrung, dagegen Urobilinogen spektroskopisch bis zu 32 facher Verdünnung nachweisbar; kein Gallenfarbstoff. Lichtgelber flüssiger Stuhl, später lichtgelb und geformt, ohne sonstigen pathologischen Befund, insbesondere ohne Blut und ohne Parasiten oder deren Eier.

Blutuntersuchung vom 31-II-1911:

R. = 2,232.000, Hb. (Fl.-M.) = 35%, FJ. = 0.78; W. = 1300. — Im gefärbten Präparate erweisen sich die Erythrozyten durchwegs als ziemlich haemoglobinreich, nur ganz vereinzelte Zellen sind merklich blässer gefärbt. Ihre Größe ist durchschnittlich ganz sicher nicht vermehrt, sondern höchstens normal, es bestehen aber deutliche Größenunterschiede innerhalb ziemlich enger Grenzen, indem sowohl ausgesprochene Mikro- als ausgesprochene Megalozyten fehlen. Die mäßig zahlreich vorhandenen, etwas vergrößerten Zellen sind zumeist deutlich, aber nur in geringem Grade polychromatisch. Stärkere Polychromasie findet sich nur ausnahmsweise. Ebenso gelingt es nur nach sehr langem Suchen 4—5 basophil granulierte Erythrozyten zu finden. Die Form der Erythrozyten ist im allgemeinen rund, doch finden sich auch mehrfach ovoide und hie und da länglich-elliptische Formen; andere Poikilozytenformen fehlen. Erythroblasten sind auch bei sehr langem Suchen weder in der Leukozyten-Zählkammer, noch im Trockenpräparate zu finden. — Die Blutplättchen sind außerordentlich vermindert, sie scheinen kaum zahlreicher als die Leukozyten zu sein. — Unter diesen letzteren überwiegen hochgradig die Lymphozyten, von denen der kleinere Teil sehr klein und gut gefärbt, der größere aber auffällig groß ist, mit breitem, schlecht färbbarem Protoplasmaleib und häufig mit Azurkörnchen. Unreife Lymphozytenformen konnten nicht gesehen werden, dagegen einzelne große, unreife einkernige Elemente, welche höchstwahrscheinlich als Myeloblasten anzusprechen sind; auch finden sich mehrfach große und kleine Plasmazellformen. Die sehr hochgradig verminderten Neutrophilen sind morphologisch nur zum kleinsten Teile annähernd normal, die Mehrzahl erscheint vergrößert, wie gequollen, der Kern plump gelappt und verhältnismäßig chromatinarm, das Protoplasma öfters mit basophilen Schollen besetzt und die Granulation in vielen Zellen mangelhaft — das ganze Bild genau wie bei einer schweren Infektion. Es finden sich auch einige typische Myelozyten. Eosinophile sind nur außerordentlich spärlich vorhanden, Mastzellen überhaupt weder im Zähl- noch im Trockenpräparate zu sehen. Die Durchzählung von 1000 Leukozyten im Leishmanpräparate ergibt folgende Verhältniswerte der Leukozyten: Neutr. Myel. =

0.8%, Pol. Neutr. = 22.4%, Neutr. Riesen = 1.0% (zusammen Neutrophile 23.3%); Pol. Eos. = 0.2%, Myelbl. = 0.2%, Plz. = 0.8%, Gr. E. = 10.1% und Ly. = 65.4%.

Verlauf: Bis einschließlich 24. Februar fiebert der Kranke bis zu einem Maximum von 38.6°. Es ist jedoch bei wiederholter Untersuchung keine Lokalerkrankung nachweisbar. Am 24. tritt hinter dem rechten Ohr eine schmerzhafte Rötung und Schwellung auf. Sie wird am nächsten Tage inzidiert, wobei sich blutige Flüssigkeit entleert, und mit Burow verbunden; schon einen Tag später ist der Schmerz geschwunden. Die Temperaturen halten sich jetzt um 1° niedriger als vorher, Maximum 37.6°. Auch die Schwellung des Zahnfleisches geht zurück, Patient kann wieder besser kauen. Im Augenhintergrund: Papillen etwas blaß, sonst normal, Gefäße dünn, keine Blutungen. Am 2-III. tritt etwas Nasenbluten auf. Die Hautfarbe wird reiner blaß, der gelbliche Stich ist kaum mehr angedeutet. Urobilinogen ist im Harn am 5.-III. bis zur achtfachen, am 8-III. nur bis zur zweifachen Verdünnung nachweisbar. Am 8-III. und 10-III. treten auch wieder einzelne kleine Blutungen in die Haut und in die Wangenschleimhaut auf. Im Harn und Stuhl kein Blut. Seit dem 6-III. erhält der Patient, der bisher rein symptomatisch behandelt worden war, innerlich Arsazetin, und zwar zunächst nur einmal täglich ein Pulver zu 0.05 g. — Neuerliche Blutuntersuchung am 8-III. ergibt:

R. = 1,322.000 (bei einer Kontrollzählung am 10-III.: 1,422.000). Hb. (Fl.-M.) = 25%, F.J. = 0.95; W. = 1350. Morphologisch ist der Befund beinahe unverändert, es finden sich höchstens etwas stärkere Größenunterschiede und es sind basophil granulierte Erythrozyten nicht nachweisbar, wohl aber in mäßiger Zahl polychromatische. Wieder keine Erythroblasten. Blutplättchen andauernd sehr spärlich. Die Durchzählung von 500 Leukozyten ergibt folgende Verhältniszahlen: Neutr. Myel. = 1.0%, Gelapptk. Neutr. = 0.8%, Pol. Neutr. = 42.4%, Plz. = 0.2%, Gr. E. = 9.2%, Ly. = 46.4%. Die morphologischen Veränderungen der Pol. Neutr. sind heute wesentlich weniger in die Augen fallend.

Vom 12-III. an nimmt der Kranke zweimal 0.05 und vom 21-III. an dreimal 0.05 g Arsazetin täglich. Dabei treten hin und wieder geringe Blutungen aus der Nase und einzelne Petechien in der Haut der Oberarme auf, aber die Schwellung des Zahnfleisches geht ganz zurück und der Kranke fühlt sich eigentlich wohler, so daß er sogar hie und da ein wenig aufsteht. Die Temperatur zeigt täglich subfebrile Steigerungen. Diurese bis zu 2400. — Trotz dieser subjektiven Besserung geht die Erythrozytenzahl herunter. Am 25-III. werden gezählt:

R. = 988.000, Hb. (Fl.-M.) = 23%, F.J. = 1.16; W. = 1800, darunter: Ly. = 48.45%, Gr. E. = 5.60%, Eos. = 0.1%. Morphologisch unveränderter Befund. — Am Herzen ist jetzt ein deutliches systolisches Geräusch an allen Ostien nachweisbar geworden, die Milz ist dauernd klein, nicht tastbar, die Leber nicht wesentlich vergrößert, das Knochensystem nicht schmerzhaft; nirgends die mindesten lymphatischen Schwellungen. Beim Umhergehen bekommt der Patient Herzklopfen. Sein Aussehen ist besser, die Färbung der Haut hat nur einen undeutlich gelblichen Stich, das Körpergewicht nimmt zu, bis Ende April um 5 kg. Urobilinogen ist jetzt im Harn bei wiederholter Untersuchung negativ. Die Temperaturen zeigen sinkende Tendenz, sie stehen zumeist unter 37.0° und Ende April und Anfang Mai sind nur hie und da Steigerungen bis 37.1 oder 37.2° vorhanden.

Am 12-IV. zählte man im Blute: R. = 1,052.000, Hb. = 22%, FJ. = 1.05; am 11-V.: R. = 974.000, Hb. = 22%, FJ. = 1.13; W. = 1420, darunter: Ly. = 50.00% und Gr. E. = 7.03%. Die Morphologie der Neutrophilen ist eine annähernd normale. Myelozyten fehlen. — Es hat sich also durch 1½ Monate ein stationärer Zustand mit Besserung der subjektiven Beschwerden und mit Schwinden der haemolytischen Erscheinungen eingestellt. Arsazetin wird in der Dosis von dreimal täglich 0.05 weitergegeben.

Da tritt am 16-V. nachmittags plötzlich unter Schüttelfrost eine Temperatursteigerung bis 40.5° auf und am nächsten Morgen ist eine schlappe Pneumonie im linken Unterlappen nachweisbar: Geringe Schalldämpfung bis zum Schulterblattwinkel hinauf, reichlich kleinblasiges, an der Basis konsonierendes Rasseln im ganzen Unterlappenbereiche und an der Basis auch bronchiales Exspirium. Eine Blutuntersuchung am 18-V. ergibt:

R. = 984.000, Hb. (Fl.-M.) = 21%, FJ. = 1.07; W. = 1300, darunter: Ly. = 41.03% und Gr. E. = 5.1%. Das morphologische Blutbild ist eigentlich vollkommen unverändert, auch die Neutrophilen sind in der überwiegend großen Mehrzahl vollkommen normal geformt und nur verhältnismäßig wenige Exemplare weisen Quellung und plumpere Kernform auf. Eosinophile Zellen, Myelozyten und Erythroblasten sind nicht zu finden, die Blutplättchen sehr spärlich. Im Harn nur Nukleoalbumin, kein Serumalbumin, kein Urobilin. Chloride auf etwa 3‰ vermindert. — Die Temperatur erreicht am 17-V. noch 39.1°, die beiden nächsten Tage 38.4° und ist dann zumeist subfebril, nur ausnahmsweise bis 38.1° gesteigert. In den nächsten Tagen wird physikalisch die Entwicklung eines basalen pleuritischen Exsudates zweifellos; Dämpfung im Traube'schen Raume, rückwärts nach oben bis zum Schulterblattwinkel, abgeschwächtes Bronchialatmen und abgeschwächter Stimmfremitus. Kein Reiben.

Am 20.-V. treten neuerlich kleine Hautblutungen an beiden Oberarmen auf und eine an diesem Tage vorgenommene Augenspiegeluntersuchung ergibt (während Ende März noch negativer Befund gewesen war): Gefäße beiderseits eng, blaßrötlich. Rechts oberhalb der Papille eine längsovale Blutung, links unten außen von der Papille und an der Peripherie an mehreren Stellen frische rosenrote Blutungen in der Netzhaut. Am 30-V. tritt bei gleichbleibendem Befunde wieder eine Temperatursteigerung bis 38.6° auf, vom 2-VI. bis 4-VI. ist die Temperatur dauernd normal, aber dem Patienten geht es dabei in diesen Tagen recht schlecht. Er sieht entschieden blässer aus, hat einen ausgesprochenen Lufthunger und hie und da Erbrechen. Urobilin und Blut im Harn negativ. — Eine Blutuntersuchung am 4-VI. ergibt:

R. = 713.000, Hb. (Fl.-M.) = 19%, FJ. = 1.33; W. = 3350, darunter: Ly. = 42.38% = 1420 im mm³, Gr. E. = 9.93%, Myel. und Plz. = 0.66% und Eos. = 1.93%. Morphologisch ist das Blutbild völlig unverändert: keine Megalozytose, nur öfters gequollene, schwach polychromatische Zellen mit Unregelmäßigkeit der Haemoglobinverteilung, hie und da ein Poikilozyt. Zum ersten Male aber finden sich jetzt vereinzelte Normoblasten mit piknotischem Kern im Kreislaufe. — Seit dem 18-V. wurde die Arsazetindosis auf zweimal 0.05 g herabgesetzt. Im ganzen hat der Kranke bis 4-VI. also 11.90 g dieses Mittels ohne jede Störung genommen.

Am 5-VI. hat der Patient eine reichliche, frisch blutig gefärbte Expektoration und sehr starke Dyspnoe. In den sichtbaren Schleimhäuten und der Haut keine Blutungen. Zunehmende Blässe und große Schwäche. Milz nicht tastbar,

Leber nicht wesentlich vergrößert, nirgends Drüsenschwellungen, keine Knochenschmerzen. Der Zustand verschlimmert sich rapid; großer Lufthunger, ängstliche Unruhe trotz wiederholter Sauerstoffinhalationen. Am 7-VI. früh ist Lungenödem vorhanden und steht das Ende offensichtlich nahe bevor. Im Harne Spuren von Nukleo- und Serumalbumin, aber kein Urobilinogen. Neuerliche Blutuntersuchung ergibt:

R. = 591.000, Hb. (Fl.-M.) = $\frac{45}{3}$ = 15%, nach Sahli ebenfalls $\frac{42—45}{3}$ = 14—15%; W. = 6530, darunter: Pol. Neutr. = 54.90%, Neutr. Myel. = 2.04% (einschließlich vereinzelter Myeloblasten), Gelapptkern. Neutr. = 1.19%; Gr. E. = 8.67% und Ly. = 33.16% = 2170 im mm^3; außerdem vereinzelte Mz. und Plz., keine Eos. Die Blutplättchen äußerst spärlich, die Erythrozyten gegenüber früher morphologisch unverändert, höchstens etwas stärkere Anisozytose, dagegen 50—60 Nbl. mit piknotischem und zum Teile kleeblattartig gestaltetem Kern.

Am Nachmittage des 7-VI. starb der Patient. Die am 8-VI. vorgenommene Autopsie bestätigte die auf «kryptogenetische haemolytische Anaemie mit fast fehlender Knochenmarkreaktion (aplastische haemolytische Anaemie) und basale exsudative linksseitige Pleuritis nach Lobulärpneumonie» gestellte klinische Diagnose vollinhaltlich.

Außer hochgradiger allgemeiner Anaemie fand sich ein seröser Pleuraerguß links mit Kompression des Unterlappens, eine minimale Insuffizienz der Mitralis, Myokardschwielen, fettige Degeneration des Herzens, der Leber und der Nieren, leichte exzentrische Herzhypertrophie, chronische Gastritis und Siderose der Leber. Das Knochenmark der Rippen und des Brustbeines ist durchwegs gelb und zeigt nur einen ganz leisen Rosa-Schimmer, ebenso ist das Mark der Humerus- und Femur-Epiphysen und der distalen Hälfte der Diaphysen dieser beiden Röhrenknochen beschaffen und nur in der proximalen Hälfte beider Diaphysen findet sich das Fettmark durchsetzt von teilweise konfluierenden roten Zellmarkpartien.

Die Ausstrichpräparate dieser Markteile geben folgendes Bild: In etwas dickeren Teilen des Ausstriches ist die Markstruktur sehr gut erhalten und man sieht kleinere und größere Fettareolen, welche von schmalen zellführenden Bälkchen umgeben sind, die an den Vereinigungspunkten etwas kompakter werden. Sie sind gebildet gut zur Hälfte von leukozytären Elementen, und unter diesen sind wieder mindestens die Hälfte neutrophile Myelozyten und deren nächste Abkömmlinge; ihnen folgen etwas weniger zahlreiche, zumeist relativ kleine ungranulierte einkernige Elemente (Myeloblasten), vereinzelt finden sich eosinophile Myelozyten und ausnahmsweise eine Mastzelle. Die zweite Hälfte der Zellen wird weitaus überwiegend von kleinen kernlosen Erythrozyten gebildet; Erythroblasten finden sich nur in recht geringer Minderzahl, durchwegs Normoblastentypen, einzelne mit deutlich vergrößertem Protoplasma. Je nach der schon makroskopisch festgestellten stärkeren oder geringeren Rotfärbung des Markes sind die Zellbälkchen und Inseln zwischen den Fettareolen dicker und größer oder schmäler und kleiner, überall aber handelt es sich nur um ein von Zelleinlagerungen verschieden dicht durchsetztes Fettmark. — Die histologische Untersuchung des ganzen Blutbildungssystemes wird durchgeführt, ist aber noch nicht abgeschlossen.

Mit kurzen Worten möchte ich Ihnen jetzt über einen dritten Fall dieser Art berichten, den ich nur ein einziges Mal als Konsiliarius acht Tage vor dem tödlichen Ausgange gesehen habe.

Es handelte sich um einen 64-jährigen Herrn, pensionierten Beamten, zu dem ich am 10-III-1910 gerufen wurde. Er hatte sich im November 1909 noch vollkommen gesund gefühlt, erkrankte aber im Dezember anscheinend an Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Übelkeiten, Erbrechen und sah dabei schlecht aus. Diese Beschwerden besserten sich bald wieder, doch blieb Patient sehr schwach, mußte seine früher geliebten weiten Spaziergänge und Ausflüge wegen rascher Ermüdung und Kurzatmigkeit aufgeben, schließlich konnte er nur mehr mühsam und mit Pausen die eine Stiege bis zu seiner Wohnung emporsteigen, ermüdete beim An- und Auskleiden usw. Dabei hatte er aber wieder guten Appetit und sonst keine Beschwerden, nur traten hie und da am Brustkorb und an den Beinen kleine punktförmige Hautblutungen auf und über Nacht bildete sich gewöhnlich am Zahnfleisch eine Blutkruste. In der letzten Woche wieder starke Appetitlosigkeit und zweimaliges stärkeres Nasenbluten, das aber auf Tamponade von vorne her stand.

Befund: Der Kranke war ein kräftig gebauter, gut genährter Mann mit hochgradiger, etwas fahlgelb schimmernder Blässe. Weder an den Rachengebilden noch an den peripheren Lymphknoten irgendwelche Schwellungen, dagegen eine deutlich vergrößerte Milz (1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbarer Pol). Das Brustbein war nur an einer umschriebenen Stelle schmerzhaft, die Leber nicht wesentlich vergrößert. Am Herzen fand sich ein schwaches systolisches Geräusch, die Lungen waren etwas gebläht, sonst aber normal. — Im Blute fand ich:

R. = 1,128.000, Hb. (Sahli corr.) = $\frac{40}{2}$ = 20%, FJ. = 0.89%; W. = 1220, darunter: Ly. = 85.0%, Gr. E. = 0.91%, Plz. = 1.82%; Mz. = 0.45%, und Pol. (Neutr. + Eos.) = 11.82% = 144 im mm³. In $\frac{18}{100}$ mm³ finden sich 2 Normoblasten = ca 10 im mm³. Die Erythrozyten weisen morphologisch fast genau das Bild der früheren Fälle auf; ihre durchschnittliche Größe ist annähernd normal, es finden sich höchstens etwas zahlreicher leicht verkleinerte Erythrozyten und ganz kleine Mikrozyten und öfters finden sich neben der herrschenden Mehrzahl der haemoglobinreichen Zellen einzelne blasse Elemente mit nur schmalem Haemoglobinsaum. Sehr geringe Poikilozytose, nur öfters längliche Formen. Polychromasie sehr selten und nur ganz geringfügig, basophile Granulierung nicht zu sehen. — Blutplättchen sehr spärlich. — Unter den Leukozyten herrschen durchaus die Lymphozyten, und von ihnen ist wieder der größere Teil durch eine ziemlich auffällige Größe des Kernes und namentlich durch einen schlecht färbbaren Protoplasmaleib gekennzeichnet, der auch beim Ausstrich leicht zerreißt, während nur gut ein Drittel der Lymphozyten einen schmalen, gut färbbaren Protoplasmaleib aufweist. — Zwei Drittel aller Lymphozyten haben also die Charaktere alter Elemente; pathologische Charaktere besitzen aber die Lymphozyten nicht, insbesondere finden sich keine Großlymphozyten. Die Neutrophilen sind im wesentlichen unverändert, Eosinophile äußerst spärlich, ebenso die großen Einkernigen, während sich mehrere Plasmazellen von lymphozytischem Typus vorfinden.

Zuerst hatte ich im vorliegenden Falle klinisch eine aplastische Anaemie angenommen, wurde jedoch bei der Blutuntersuchung einigermaßen wankend

wegen der außergewöhnlichen Höhe des Lymphozyten-Verhältniswertes und wegen der ungewöhnlich großen Zahl und Zerreißlichkeit der breitleibigen Lymphozytenformen. Gerade aber der Umstand, daß die auffällig großen Lymphozyten ausschließlich diese morphologischen Charaktere, niemals aber jene unreifer Elemente aufwiesen, brachte mich von der einige Zeit in Erwägung gezogenen Annahme einer akuten sublymphaemischen Lymphomatose ohne Düsenschwellungen wieder vollkommen ab und bekräftigte mich in der Diagnose der haemolytisch-aplastischen Anaemie.

Da ich der Familie des Kranken aus der sehr schlechten Prognose und der Aussichtslosigkeit aller Behandlungsversuche kein Hehl gemacht hatte, berief man bald darnach einen jüngeren Kollegen, welcher meinte, durch Röntgenbehandlung etwas erreichen zu können und den Kranken zu einer Spitalsaufnahme bewog. Einen weiteren Nutzen hatte der Kranke davon zwar natürlich nicht, denn er starb bereits 8 Tage, nachdem ich ihn gesehen hatte, aber auf diese Weise kam es zu einer Autopsie, welche nichts von einer Lymphomatose ergab, sondern nur eine hochgradige allgemeine Anaemie mit den üblichen Ekchymosen im Epikard und subleptomeningeale Blutungen. Das Knochenmark erwies sich nur zum Teile rot (eine genauere Kennzeichnung fehlt im Protokoll), die Milz war vergrößert, die Leber etwas induriert und zeigte Haemosiderose. Es ist also wohl auch ohne histologische Untersuchung klar, daß der Fall sich unseren früheren Beobachtungen als dritte, vollkommen gleichartige angliedert.

*

Gerade während ich diese Beobachtungen niederschrieb,*) ist auf meiner Abteilung ein weiterer, vierter Fall zur Aufnahme gelangt, der ohne Zweifel auch hieher gehört.

Ein junges Mädchen von 18 Jahren hat seit 3 Monaten in mehreren Nachschüben teils kutane, teils subkutane Blutungen an den Extremitäten und am Stamme bekommen. Sie weist ätiologisch gar keinen Anhaltspunkt für die Entstehung der Krankheit auf und hat auch keine Störungen von seiten des Gastrointestinaltraktes, sondern ist nur mit Müdigkeit und Schmerzen in den Waden erkrankt, während sie früher vollkommen gesund war. Sie kam mit der Diagnose Peliosis rheumatica ins Spital und machte mir, als ich sie im Vorbeigehen im Ambulatorium sah, den Eindruck einer schweren Chlorose, welche zufällig mit einer Purpura kombiniert sei, da sie außerordentlich blaß, aber dabei nicht auffällig gelblich aussah und nicht gelbe, sondern bläulich schimmernde Skleren zeigte.

Die klinische Untersuchung ergibt das Fehlen von Lymphdrüsenschwellungen, von Schmerzhaftigkeit des Brustbeines oder anderer Knochen, von Schwellung der Milz. Es besteht ein gewisses Zurückbleiben in der sexuellen Entwicklung, indem der Körperhabitus und die Genitalbehaarung etwa jener eines 15-, höchstens 16jährigen, nicht üppig entwickelten Mädchens entsprechen; es ist auch die Menstruation erst mit dem 16. Jahre aufgetreten. Früher war diese immer relativ schwach, von 7tägiger Dauer; die letzte Blutung trat vor 7 Wochen auf, war auffällig stark und dauerte 8 Tage. Seither ist die Menstruation ausgeblieben. Das Gefäßsystem ist aber normal entwickelt, in der Drosselgrube fühlt man die schwache Pulsation des Aortenbogens. Das Herz

*) Ende Juni 1911.

ist nicht vergrößert und weist nur ein leichtes systolisches Geräusch auf; Blutdruck nach Recklinghausen maximal 89, minimal 44 mm Hg. Der übrige Befund ist bis auf eine deutliche Ptose aller Abdominalorgane völlig negativ. Im Harn weder Eiweiß noch Zucker, auch kein Urobilin, kein Urobilinogen.

Als der zimmerführende Sekundararzt die erste Bluntersuchung vornahm, machte er in Erinnerung an den kurz vorher beobachteten Fall 2 dieser Reihe sofort die Diagnose: «Das ist ein Fall Z. Nr. 2», so unverkennbar glich das Blutbild jenem des früheren Falles. Diese Bluntersuchung vom 25-VI-1911 ergab:

R. = 1,446.000, Hb. (Fl.-M.) = 30%, FJ. = 1.04; W. = 2180. Die roten Blutkörperchen haben wieder im Durchschnitt etwa normale Größe; die Größenunterschiede sind recht mäßig, Mikrozyten sind äußerst selten, ebenso Poikilozyten. Deutlich vergrößert erscheinen nur polychromatische Elemente, öfters mit unregelmäßiger Haemoglobinverteilung; basophile Granulierung konnte nur in einem Normoblasten nachgewiesen werden. Die Polychromasie ist niemals extrem stark und findet sich seltener in normalgroßen, öfters in vergrößerten Zellen. Von Erythroblasten sind nur spärliche Normoblasten mit piknotischem Kern vorhanden, und zwar 5 Stück auf 1000 Leukozyten, also etwa 11 auf den mm³. Die Blutplättchen sind höchstgradig vermindert. — Die Durchzählung von 1000 Leukozyten in 2 Trockenpräparaten ergab mir folgende Verhältniswerte: Pol. Neutr. = 25.8%, Eos. = 0.5%, Plz. = 0.10%, Gr. E. (darunter vereinzelt unreife) = 10.8%, Ly. = 62.8%. Dabei sind die Neutrophilen nur selten etwas vergrößert und mit plumperen Kernen ausgestattet, die Lymphozyten und anderen Zellformen bis auf einzelne noch recht jugendlich aussehende große einkernige Leukozyten vollkommen normal.

Die Kranke wurde zu dauernder Bettruhe verhalten und bekam Arsazetin innerlich (zweimal 0.05 g pro die), außerdem Calcium lacticum und Gelatine. Sie fühlt sich in der ersten Woche des Spitalsaufenthaltes recht wohl, ist geistig frisch, hat guten Appetit, keinerlei Magen- oder Darmstörungen; es treten keine neuen Haut- oder Schleimhautblutungen auf. Im Harn wieder keine Spur von Urobilin und Urobilinogen. — Eine zweite Bluntersuchung am 1-VII-1911 liefert mir folgendes Ergebnis:

R. = 1,055.000, Hb. (Fl.-M.) = 25—26%, FJ. = 1.2; W. = 1900, darunter: Pol. Neutr. = 26.92%, Eos. = 1.44%, Gr. E. = 11.06% und Ly. = 60.58%. Wieder keine Myelozyten; etwa 9 Normoblasten im mm³. — Also trotz Fehlens von Urobilinurie, bei subjektivem Besserbefinden, kurzum bei einem Zustande, welcher klinisch mindestens einen stationären Befund annehmen ließ, doch eine deutliche Verschlechterung des Blutbildes — genau so, wie es längere Zeit hindurch auch bei dem vorhin ausführlicher beschriebenen Falle 2 beobachtet wurde.

Schon in den nächsten Tagen wird die Verschlimmerung auch klinisch offenbar: Es treten Kopfschmerzen, Schwindel, Augenflimmern, Übelkeit und Erbrechen ein, die bisher normale Temperatur erhebt sich in unregelmäßigen Schwankungen und steigt am 10-VII. brüsk bis auf 39.5⁰ an, ohne daß irgend eine Änderung im Organbefunde dafür verantwortlich gemacht werden könnte. Aber am 8-VII. ist nach zweimonatlicher Pause die Menstruation wieder eingetreten, die dann 9 Tage anhält. Im Augenhintergrunde sind beiderseits, namentlich rechts, in der Umgebung der Papille kleinere und größere Netzhautblutungen nachweisbar; die Gefäße, besonders die Arterien sehr eng, schlecht

gefüllt. Während der ganzen Zeit sind im Harne Urobilin und Urobilinogen konsequent negativ. Auch die Wassermann'sche Reaktion fällt negativ aus. Im Blute wurden gezählt:

Am 5-VII: R. = 941.000, Hb. (Fl.-M.) = 19%, FJ. = 1.0; W. = 3550, darunter: Pol. Neutr. = 78.75%, Plz. = 0.31%, Gr. E. = 5.94% und Ly. 15.00% = 530 im mm³. Also ein völliger Umsturz in den Leukozytenverhältnissen, ohne daß sich aber morphologisch im ganzen Bilde sonst etwas geändert hätte. Es finden sich wieder vereinzelte Normoblasten (etwa 10 auf den mm³), nur sehr spärlich schwache Polychromasie, keine basophile Granulierung, geringfügige Größen- und Formunterschiede. Blutplättchen äußerst spärlich.

Am 12-VII.: R. = 813.500 (2 Kammern), Hb. (Fl.-M.) = $\frac{38}{2}$ = 19%, FJ. = 1.17; W. = 990, darunter: Pol. Neutr. = 25.9%, Gel. Neutr. = 1.1%, Gr. E. = 14.6% und Ly. = 58.4%. — Die früheren Leukozytenverhältnisse sind unter plötzlichem Sturz der Gesamtzahl wieder hergestellt. Der übrige Befund völlig unverändert. Vereinzelte Normoblasten, in gleicher Zahl wie früher.

In den folgenden zwei Wochen fühlt sich die Kranke subjektiv etwas wohler. Temperaturen subfebril; es treten keine neuen Haut- und Netzhautblutungen auf. Im Harne konsequent weder Urobilin noch Urobilinogen, Stuhl eher angehalten. — Am 6-VII. war das Arsazetin wegen der Magenstörungen ausgesetzt worden und die Kranke wurde bis zum 19-VII. rein symptomatisch behandelt. Vom letzteren Tage an erhält sie Fowler'sche Lösung in der gewöhnlichen Mischung und Dosierung. —

Am 23-VII. steigt die Temperatur wieder auf 38.0° und die Blutuntersuchung ergibt:

R. = 698.500 (2 Kammern), Hb. (Fl.-M.) = $\frac{32}{2}$ = 16%, FJ. = 1.14; W. = 1580, darunter: Ly. = 60.13% = 1050 im mm³. Der ganze morphologische Befund völlig unverändert, nur werden keine Erythroblasten gefunden.

In den nächsten Tagen treten nach langer Pause einige frische Hautblutungen am linken Oberarme auf, die Kranke klagt wieder über Schwindel und Augenflimmern. Am Herzen ist in der letzten Zeit bei geringer Dilatation das systolische Geräusch lauter und länger geworden, besonders an Spitze und Pulmonalis. Die Pulsfrequenz schwankt zwischen 100 und 120. Urobilin und Urobilinogen sind im Harne niemals nachweisbar. Am 1. August ist der Blutbefund noch stationär. Dann aber steigert sich die Blässe zusehends, Patientin ist leichenfahl, aber nicht eigentlich gelblich. Es treten neue Magenbeschwerden und Erbrechen auf, am 8. August ist im Stuhle zum ersten Male die chemische Blutprobe positiv. Die Temperatur steigt zeitweilig bis zu 38.3°. —

Am 9.-VIII. ergibt die Blutuntersuchung (Arsenmischung 10 + 10 gtt):

R. = 599.000 (3 Kammern), Hb. (Fl.-M.) = $\frac{25}{2}$ = 12.5%, FJ. = 1.04; W. = 1910, davon Ly. = 63.4% = 1210 im mm³. Keine Erythroblasten, fast keine Polychromasie.

Die Verschlimmerung im Befinden schreitet in raschem Zuge fort; Kopfschmerzen, Herzklopfen, Augenflimmern, Übelkeiten, Erbrechen, dabei aber Obstipation. Keine blutigen Stühle. Im Harn nur Nukleoalbumin, kein Serumeiweiß, kein Urobilin, kein Urobilinogen, selbst nicht, als vom 13-VIII. an unter hohem Fieber bis zu 39.9° der Verfall rapid vorwärts geht und die Kranke

geradezu praeagonal aussieht. Unter dem Eindrucke dieser offenkundig dem Ende zustrebenden Verschlimmerung nehmen die Eltern die Kranke am 16-VIII. nach Hause, damit sie daheim sterbe. — Wenige Tage darnach kam auch tatsächlich bereits die Nachricht von dem eingetretenen Tode. —

Die noch am 16-VIII. früh vorgenommene Blutuntersuchung ergab (Arsenmischung 11 + 12 gtt.):

R. = 382.000 (4 Kammern), Hb. (Fl.-M.) = $\frac{20-21}{2}$ = 10%, FJ. = 1.31; W. = 3800, davon Ly. = 37.1% = 1410 im mm³. — Überwiegend polymorphkernige Neutrophile, zumeist von völlig normaler Morphologie; vereinzelte neutrophile Myelozyten. Keine Eosinophilen und keine Mastzellen. Große Einkernige relativ spärlich. Die Lymphozyten morphologisch durchaus normal. — Die Erythrozyten bis auf einzelne Mikrozyten durchwegs sehr haemoglobinreich und in Größe und Form nicht nennenswert von der Norm abweichend. Polychromasie kaum angedeutet, es finden sich jedoch wieder mehrere Normoblasten mit etwas vergrößertem Protoplasma und piknotischem Kerne. Blutplättchen äußerst spärlich. —

*

Nun muß ich schließlich auch noch eine ganz flüchtige Skizze eines V. Falles anfügen, der durchaus typisch verlief, aber des besonders jugendlichen Alters, seiner habituellen Adipositas und einer ausgesprochenen Genitalhypoplasie wegen Beachtung verdient.

Ich hatte den aus einer namentlich mütterlicherseits konstitutionell fettleibigen Familie stammenden Burschen im Alter von 12 Jahren im März 1911 einmal flüchtig gesehen, als ich seine ältere Schwester untersuchte. Er war pastös fett am ganzen Körper, normal groß und stark; gerade damals hatte er ausgedehnte Blutunterlaufungen an dem einen Schenkel, welche von einem heftigen Aufschlagen bei übermütigen Turnversuchen in den Schulbänken herrührten. Als ich mich darüber erstaunt zeigte, sagte mir seine Mutter, daß er sehr oft mit großen blauen Flecken nach Hause komme, wenn er sich mit seinen Schulgenossen im Übermute boxe. Wie lange das schon bemerkt wurde, weiß ich heute nicht mehr. Spontane Blutungen fehlten. Weiters fiel mir damals das ausgesprochen hypoplastische Genitale auf, welches etwa dem eines 8-jährigen Knaben entsprach. Als ich das bemängelte und die Mutter mich ängstlich fragte, ob das etwas Schlimmes bedeute, suchte ich ihre Sorge noch durch den Scherz zu beschwichtigen, daß es vielleicht auch sein Gutes haben könne, indem der Bursch sich erst um ein paar Jahre später für das andere Geschlecht interessieren dürfte. Im übrigen war damals nicht die mindeste Anomalie an dem Knaben zu finden.

Im November 1911 merkte man nun an ihm, daß er blässer werde, leichter ermüde und kleine Blutungen bekomme, unter der Haut sowohl, als aus der Nase. Anfang oder Mitte Dezember wurde er vom Hausarzte zu einem bekannten Internisten in die Ordination geschickt, der die Blässe nicht sehr auffällig fand und geneigt war, ihr keine besondere Bedeutung beizumessen, um so mehr, als der Knabe in Eile über die Stiegen emporgelaufen war und sich trotzdem nicht wesentlich kurzatmig zeigte. Er ließ aber doch vorsichtigerweise eine Blutuntersuchung machen und konnte es kaum glauben, als er einen Befund mit weniger als 1½ Millionen Erythrozyten, Leukopenie mit Verminderung der Neutrophilen und einem Färbeindex knapp unter 1.0 erhielt. Es wurde nach dem morphologischen Befunde sogleich die Wahrscheinlichkeit einer aplastischen Anaemie

festgestellt, eine Ruhekur und Eisenbehandlung eingeleitet. Es schien auch, wenigstens klinisch, eine Besserung einzutreten, der Knabe war sehr lebhaft, der Blutbefund zeigte vorübergehend einen minimalen Anstieg der Erythrozytenzahl. Dann aber ging es sichtlich schlechter, es traten wiederholt heftiges Nasenbluten und kleine Schleimhautblutungen in der Mundhöhle auf, im Blute fanden sich etwa zu Anfang Februar nur mehr etwas über 900.000 Erythrozyten (die genaueren Daten sind mir nicht erinnerlich), Färbeindex fast 1.0; Leukopenie mit Überwiegen der Lymphozyten.

Am 24-II-1912 wurde ich nun mit dem ständigen Konsiliarius auch noch zu dem Kranken gerufen, da es fortdauernd schlecht ging. Ich fand den Knaben höchstgradig blaß, aber nicht gelb, auch kaum gelblich. Kleine kutane und subkutane Blutungen; einzelne Blutstippchen in der Mundschleimhaut. Augenblicklich kein Nasenbluten. Trotzdem ist der Knabe sehr lebhaft, setzt sich selbst ohne Beschwerde auf und hat den lebhaften Wunsch, bald aus dem Bette zu kommen. — Keine Schwellung der Tonsillen oder überhaupt irgendwelcher lymphatischer Apparate. Das Brustbein kaum an einer Stelle etwas schmerzhaft. Lungen ohne Befund. Das Herz geringfügig erweitert; an allen Ostien ein weiches systolisches Geräusch, viel deutlicher als zu Beginn der Erkrankung. Die Aorta in jugulo deutlich pulsierend zu tasten, die peripheren Gefäße von normaler Weite. Im Abdomen kaum nennenswert vergrößerte Leber. Keine nachweisbare Milzschwellung. — Das Genitale auffällig hypoplastisch wie früher.

Es blieb mir nichts übrig, als schon nach dem klinischen Befunde und den mitgeteilten Blutbefunden die vom ständigen Konsiliarius bereits längst gestellte Diagnose auf «aplastische» haemolytische Anaemie und die absolut schlechte Prognose zu bestätigen.

Meine eigene Blutuntersuchung vom 24-II-1912 ergab folgenden Befund: R. = 570.000, Hb. (Sahli corr.) = $\frac{33}{3}$ = 11%, F.I. = 1.0; W. = 4280, darunter: Pol. Neutr. = 32.47%, Eos. = 0.26%, Mz. = 0%, Myelbl. = 1.04%, Gr. E. = 9.09% und Ly. = 57.14% = 2440 im mm³. — Im Trockenpräparate sind die Er. durchwegs haemoglobinreich, ihre Größe schwankt in geringen Ausschlägen um die Norm, öfters findet sich ein etwas blässerer Mikrozyt, hie und da einmal ein Mikropoikilozyt; deutlich vergrößerte Zellen sind nur höchst ausnahmsweise zu sehen und dann schwach polychromatisch. Die Form der Er. ist entweder rund oder ovoid oder elliptisch, ausnahmsweise sieht man eine Birnform. Polychromasie ist sehr spärlich, stets geringgradig, basophile Granulierung fehlt. Nach sehr langem Suchen wird in 3 Präparaten 1 Normoblast mit piknotischem Kerne gefunden. — Die Blutplättchen sind höchstgradig vermindert; es macht Mühe, überhaupt eines zu suchen. — Unter den Neutrophilen, die sonst annähernd normal aussehen, findet sich ausnahmsweise einmal eine etwas unreife, gelapptkernige Form und ein vereinzelter polymorphkerniger Riese. — Lymphozyten und große einkernige Leukozyten sind sonst normal beschaffen, doch finden sich mehrere lymphoide unreife Zellformen, wahrscheinlich Myeloblasten.

Das Blutbild stimmte also zur Gänze mit jenem der anderen aplastisch-haemolytischen Anaemien überein und an der Richtigkeit der Diagnose konnte kein Zweifel sein.

Der Knabe ist auch unerwartet rasch, schon am 28-II-1912 unter epileptiformen Konvulsionen seinem Leiden erlegen.

⁂

Klinische und pathogenetische Einheitlichkeit des Krankheitsbildes.

Ich habe nicht umhin gekonnt, Ihnen, meine Herren, auch hier wieder eine Reihe von Krankheitskizzen vor Augen zu führen, um nicht Schlüsse ableiten zu müssen aus Beobachtungen, welche Ihnen in ihren wesentlichen Einzelheiten unzugänglich bleiben. Wenn ich mir nämlich jetzt die teils ausführlich, teils skizzenweise vorgeführten 5 Fälle und dazu noch zwei ältere Beobachtungen, von welchen mir die Krankheitsgeschichten fehlen, unvoreingenommen nebeneinander stelle, so muß ich wieder zu dem Schlusse kommen, daß hier ebenso wie bei der früher beschriebenen Gruppe eine klinische Einheit vorliegt, die förmlich bis ins kleinste Detail gewahrt bleibt und die sich durch einzelne markante Charaktere von allen anderen bisher bekannten Typen kryptogenetischer haemolytischer Anaemie deutlich unterscheidet. Vielleicht wird es durch eine kurze Analyse dieser Unterschiede doch gelingen, die Stellung unseres Typus zu den früher besprochenen einigermaßen zu klären.

Spezielle Symptomatologie. 1. Haemorrhagische Diathese.

Klinisch ist er allem voran gekennzeichnet durch die manifeste haemorrhagische Diathese, welche weder der perniziösen Anaemie noch dem Typus S. zukommt. Ich habe davon schon wiederholt gesprochen und hebe das hier nochmals mit besonderem Nachdruck hervor, weil es diagnostisch von größter Wichtigkeit ist. Plehn*) hat vor einigen Jahren die Meinung ausgesprochen, man müsse die perniziösen Anaemien unterscheiden in solche ohne und in solche mit haemorrhagischer Diathese. Wenn wir an die Stelle der Bezeichnung perniziöse Anaemie in seiner Aufstellung den Namen haemolytische Anaemie setzen, so muß ich ihm beistimmen, auf Grund eben dieser meiner eigenen Beobachtungen. Denn es ist kein Zweifel, daß gerade unser Typus so gut wie immer und die anderen so gut wie niemals Haemorrhagien zeigen.

Ich glaube aber, daß dieser Unterschied eben der Ausdruck einer verschiedenen Pathogenese ist. Dafür sprechen schon klinisch auch noch einige andere Anzeichen. Zunächst ist die Tönung der Hautfarbe eine ziemlich auffällig verschiedene. Unsere Kranken sehen nicht strohgelb oder wachsgelb aus wie die perniziös Anaemischen, sondern fahlblaß, etwa wie eine schwere Chlorose oder wie eine Blutungsanaemie. Das ist in allen meinen Beobachtungen geradezu auffällig, wenn wir von der Anamnese des Falles 2 absehen, der wohl sicher einen komplizierenden infektiösen Ikterus kurz vor der Spitalsaufnahme

*) Vortrag in der Berliner med. Ges., siehe Fol. haemat. Bd. IV., Suppl. 2, 1907.

durchgemacht hat und mit Resten dieses zur Beobachtung kam. Wohl sind die Skleren nicht immer direkt bläulich schimmernd wie bei Fall 4 und 5, aber doch auch niemals strohgelb wie bei der Perniziosa. Im Einklange damit scheint mir die geringe Rolle zu stehen, welche der Urobilinurie bei unserem Typus zukommt. Fall 2 nimmt wieder in den ersten zwei Wochen der Beobachtung eine Ausnahmestellung ein, weil er noch Ikterusreste aufwies; zu dieser Zeit hatte er starke Urobilinurie. Sowie diese Reste verschwunden sind, ist auch die Urobilinurie vorüber, sogar völlig, so daß das Spektroskop auch bei Jodzusatz und sorgfältigster Untersuchung keinen Absorptionstreifen aufweist. Und so bleibt es bis zum letzten Tage; trotz des beträchtlichen Erythrozytensturzes in der letzten Lebenszeit bleibt der Harnbefund in dieser Hinsicht konsequent negativ. Auch bei Fall 1 ist schon ein ähnliches Verhalten notiert, wenn auch nicht so konsequent untersucht wurde. Anfangs wurde deutlich, später nur andeutungsweise Urobilinogen gefunden. Die Fälle 3 und 5 wurden, da ich sie ja nur ein einziges Mal als Konsiliarius sah, nicht von mir untersucht, Fall 4 zeigt im Harne nie auch nur Spuren von Urobilinogen.

2. Geringe oder fehlende Urobilinurie.

3. Hautfarbe.

Wenn wir berücksichtigen, eine wie große Rolle die Urobilinurie bei allen anderen haemolytischen Anaemien spielt, sowohl bei der Perniziosa als beim Typus S. und den Formen von haemolytischem Ikterus, so muß der Umstand, daß bei unseren Fällen, soferne Komplikationen fehlen, die Urobilinurie entweder gänzlich fehlt oder höchstens angedeutet ist, erhöhte Bedeutung gewinnen. Ich meine, daß dieser Mangel mit dem Fehlen einer auffällig gelben Verfärbung der Haut und der Skleren in unmittelbarem Zusammenhange steht und kann mir beides nur so erklären, daß hier ein anderer Vorgang bei der Blutzerstörung eingehalten werden müsse als bei den mit wachsgelber Hautverfärbung und Urobilinurie einhergehenden Formen von haemolytischer Anaemie. W i e der Vorgang sich abspielen könne, darüber vermag ich mir als Nichtchemiker keine Meinung zu bilden, um so weniger, als sich darüber die Chemiker auch noch nicht genug klar sind. Jedenfalls aber ist der weitgehende Schluß, daß der Mangel von Urobilinurie die haemolytische Entstehung dieser Anaemien ausschließe, nicht als zu Recht bestehend anzuerkennen, denn wir sehen bei den Autopsien der Fälle 1—3 überall eine ausgesprochene Haemosiderose der Leber.

4. Hypoplastische Erscheinungen.

Wenn wir also darnach wohl berechtigt sind, hier einen besonderen Modus des Blutzerfalles anzunehmen, so werden wir auch berechtigt sein, das Auftreten einer haemorrhagischen Diathese, die bei den anderen haemolytischen Anaemien fehlt, ebenfalls mit diesem Umstande in Zusammenhang zu bringen, um so mehr, als früher der von mir bei Fall 1 geltend gemachte Grund, daß eine Hypoplasie des Gefäßsystemes an der haemorrhagischen Diathese Schuld tragen dürfte, nicht allgemein als zu Recht bestehend anerkannt werden kann; denn die nächsten 3 Fälle lassen diese auch im ersten Falle nur geringe Hypoplasie überhaupt vermissen und nur Fall 5 weist eine jugendliche Adipositas und eine Genitalhypoplasie auf, aber ohne nachweisbare Gefäßenge.

Frage der Pathogenese und Ätiologie.

Wenn wir auf Grund der bisherigen Abweichungen schließlich kühner werden und uns die Frage vorlegen, ob nicht vielleicht auch die mangelhafte Markreaktion, ja die Verkümmerung des funktionierenden Markgewebes auf die offenbar eigenartige Pathogenese unserer Fälle zurückzuführen sein dürfte, so kann ich nicht umhin, auch diese Frage für berechtigt zu halten und einer bejahenden Antwort große Wahrscheinlichkeit zuzubilligen. Vermöchten wir auch das Auftreten einer haemorrhagischen Diathese sehr gut durch eine abnorme Zartheit der Gefäßwandungen (selbst bei normaler Weite des Systemes) zu erklären und diese mit einer konstitutionell minderwertigen Entwicklung des myeloiden Gewebes in Zusammenhang zu bringen, so sind wir doch nicht imstande, die gleiche Erklärung für die mangelnde Urobilinurie und die mangelnde Gelbfärbung der Haut und der Skleren ins Feld zu führen. Und wenn vollends die Hypoplasie des Gefäßsystemes inkonstant ist, so steht auch schon deswegen die Annahme einer konstitutionellen Minderwertigkeit des Markgewebes auf schwachen Füßen und wir müssen uns fragen, ob nicht eine einheitliche Erklärung für alle Abweichungen unseres Typus von dem sonstigen Bilde der haemolytischen Anaemien möglich ist. Und eine solche einheitliche Erklärung kann nur in der Annahme einer besonderen Pathogenese bezw. einer besonderen Ätiologie dieses Krankheitstypus gefunden werden.

Die vollkommene klinische, haematologische und anatomische Einheitlichkeit auch dieses Typus scheint mir ebenso wie beim Typus S. tatsächlich der Ausdruck einer einheitlichen Entstehungsart zu sein und ich bin durchaus geneigt,

die von mir beobachteten Fälle neben der Perniziosa und dem Typus S. als einen dritten einheitlichen und wohlgekennzeichneten Typus kryptogenetischer haemolytischer Anaemie hinzustellen.

Über die Ätiologie dieses Typus etwas zu sagen, ist mir völlig unmöglich. Herz hat in seinen Fällen den Versuch gemacht, infektiöse oder toxische Agentien zu beschuldigen, welche derart einwirken, daß entweder sofort anfangs eine schwere Knochenmarkschädigung herbeigeführt wird, welche keine Erholung des Markes mehr zuläßt und zur Atrophie führt, oder derart, daß dieses markschädigende Agens dauernd in einem Maße wirksam bleibt, daß jede regeneratorische Tätigkeit des Markes gehemmt und seine Erschöpfung herbeigeführt wird. Den Ausgangspunkt für diese toxischen Agenzien sieht Herz das eine Mal in einem bei der Autopsie gefundenen kleinen Tonsillarabszeß und das zweite Mal in Giftstoffen, welche von der Oberfläche einer nässenden Dermatitis resorbiert worden sein konnten.

Daß bakterielle Giftstoffe zu Haemolyse führen, nicht nur in vitro, sondern daß sie auch als Krankheitsschädlichkeit im Organismus solche Wirkungen hervorbringen, ist längst bekannt. Akute und subakute septische Erkrankungen können zu einer manchmal stürmischen, manchmal mehr schleichenden Haemolyse führen und mehr oder minder schwere Anaemien von unverkennbarem haemolytischem Typus erzeugen. Septische Erkrankungen können wohl auch eine Verkümmerung des Granulozytenapparates im Markgewebe herbeiführen, wie aus meiner diesbezüglichen Beobachtung*) hervorgeht, die ja auch Herz als Argument für seine Auffassung ins Feld führt. Auch im Zusammenhange mit einer nässenden Dermatitis kann es zu außerordentlich schweren, wahrscheinlich haemolytisch entstandenen Anaemien kommen, wie ich ebenfalls aus einer eigenen Beobachtung weiß, bei welcher allerdings nicht eine Knochenmarkaplasie die Folge war, sondern eine vollständige Wiederherstellung des Blutbildes zur Norm zustande kam, obgleich das Ekzem noch immer rezidiviert und zeitweilig irgendwo näßt. Das alles also unterliegt keinem Zweifel. Aber derartige ätiologische Momente sind eben durchaus nicht immer zu finden, auch wenn man sie mit aller Sorgfalt sucht.

*) Wiener klin. Wochenschr., 1907, Nr. 6.

Ich habe auch meine Fälle ätiologisch zu erforschen gestrebt, bin aber weder klinisch noch anatomisch zu einem Ergebnis gelangt. Von Fall 1 war bereits die Rede. Außer dem relativ starken Nasenbluten zu Beginn der Erkrankung ließ sich nichts finden, was für die Entstehung der schweren Anaemie und der Knochenmarkhypoplasie hätte verantwortlich gemacht werden können. Bei Fall 2 haben wir in der Anamnese Beschäftigung mit Blei und anscheinend auch Bleikoliken. Aber zur Zeit seiner tödlichen Erkrankung sind keine Zeichen von Bleivergiftung mehr nachzuweisen und das Blutbild weicht völlig von jenem ab, welches wir bei Bleianaemien zu sehen gewohnt sind. Und vollends der tödliche Verlauf und die Knochenmarkerschöpfung sind bei Bleianaemien beinahe unbekannte Befunde. So bliebe uns schließlich nur die Möglichkeit offen, in dem der progressiven Anaemie unmittelbar vorausgegangenen Ikterus die Quelle einer haemolytisch und im Sinne einer schweren Markschädigung wirksamen Allgemeininfektion zu suchen, und diese Annahme könnte eine Stütze in dem zu Beginn der Beobachtung bestehenden Fieber und den ausgesprochenen infektiös-toxischen Veränderungen an den Neutrophilen finden. Beide Erscheinungen aber verschwanden bald, während die Anaemie gerade erst jetzt bösartig fortschritt, und schließlich konnte die Autopsie keine Residuen nennenswerter Infektionsprozesse nachweisen. — Bei Fall 3, 4 und 5 ließ sich auch bei sorgfältiger Nachforschung überhaupt nicht das mindeste ätiologische Moment feststellen.

Ich glaube also, daß wir derzeit nicht imstande sind, über die Ätiologie der haemolytischen Anaemien mit mangelhafter oder fehlender Markreaktion irgend etwas Positives zu sagen. Es mag Fälle geben, bei denen eine ätiologische Schädlichkeit erkannt werden kann, aber auch bei diesen wissen wir nicht, warum es just hier zu einer Markaplasie gekommen ist, während doch in anderen Fällen bei Wirksamkeit der anscheinend gleichen Schädlichkeit entweder gar keine Blutschädigung, oder wenn ja, so doch auch eine gute Markreaktion beobachtet wurde; vielleicht ist also auch hier die erkannte Schädlichkeit nur ein Teilfaktor im Gefüge einer komplexen Krankheitsursache. Bei anderen Fällen bleibt uns überhaupt jeder Einblick in die Ätiologie versagt, geradeso wie bei den meisten anderen haemolytischen Anaemien.

Wir sind also gewiß dermalen nicht imstande, von einer ätiologischen Einheitlichkeit des in Rede stehenden Anaemietypus zu sprechen und müssen uns, wenn wir die Einheitlichkeit des klinischen, haematologischen und anatomischen Befundes erklären wollen, mit der Annahme einer einheitlichen Pathogenese bei möglicherweise nicht einheitlicher Ätiologie begnügen.

Einzelheiten des Blutbildes.

Zum Schlusse unserer Besprechung möchte ich nur noch einmal auf das haematologische Bild meiner Fälle, das ich zwar im einzelnen bei Wiedergabe der Krankheitskizzen beschrieb, aber nicht zusammenfassend behandelt habe, zurückkommen. Der Erythrozytenbefund erinnert in seinen Einzelheiten nicht einmal an die Perniziosa, wenn wir von den niedrigen Gesamtzahlen von Erythrozyten und Haemoglobin absehen, welche eben allen rein haemolytischen Anaemien zukommen, sondern viel eher an die Verhältnisse beim Typus S., doch fehlen hier vor allem jene Elemente des Blutbildes, welche auf die zeitweilig sehr lebhafte und über die Zerstörung das Übergewicht gewinnende Regeneration des Blutes zurückzuführen sind. Die Polychromasie spielt eine relativ geringe Rolle, basophile Granulierung fehlt vollkommen oder ist nur vereinzelt vorhanden und ebenso ist es mit den kernhaltigen Erythrozyten.

Meine Fälle zeichnen sich übrigens gegenüber den meisten Beobachtungen, welche in der Literatur niedergelegt sind, dadurch aus, daß die Erythroblasten nicht vollkommen fehlen, sondern immer nur in verhältnismäßig geringer Zahl vorhanden sind. In der terminalen Phase sind sie sogar bei Fall 1 und 3 in größerer Zahl ausgeschwemmt worden. Ich weiß nicht, ob ich genauer beobachtet habe, als es sonst üblich ist, oder ob darin wirklich ein Unterschied meiner Fälle gegenüber den meisten anderen gelegen ist. Eine prinzipielle Wichtigkeit kann ich aber diesem Unterschiede keinesfalls beilegen. Denn es handelt sich ja niemals um ein Fehlen von Markgewebe überhaupt; das gibt es nicht. Und wo Markgewebe überhaupt vorhanden und einer schweren Schädigung unterworfen ist, können Erythroblasten zur Ausschwemmung gelangen, auch wenn die regeneratorische Tätigkeit des Markgewebes auf ein Minimum reduziert ist; wir haben in der Haematologie der Infektionskrankheiten Beispiele genug, welche dartun, daß eine toxische Schädigung des Markgewebes auch ohne Anaemie zu einer Normoblastenausschwemmung führt — ich habe das schon

vor 15 Jahren nachweisen können. Einzelne Normoblasten im kreisenden Blute beweisen also weder bei fehlender, noch bei vorhandener Anaemie eine besonders lebhafte regeneratorische Tätigkeit des Markgewebes, insbesondere nicht, wenn es sich um alte Erythroblastenformen mit piknotischem Kerne handelt. Und solche sind tatsächlich bei meinen hypoplastischen Anaemien ausschließlich zur Ausschwemmung gelangt, gerade zur Zeit der schwersten Markschädigung in den Endphasen der Krankheit am zahlreichsten, nicht aber etwa zur Zeit eines Stillstandes. Ich sehe in ihnen also eigentlich nicht ein Regenerationszeichen, sondern nur den Ausdruck der fortdauernden Markschädigung, obwohl ja auch zweifellos in unseren Fällen, wenngleich in sehr beschränktem Ausmaße, eine Markregeneration erfolgen muß; denn sonst wäre eine so lange Krankheitsdauer bei bereits vorgeschrittener Anaemie, mit welcher die Fälle ja gewöhnlich schon zur Beobachtung kommen, nicht möglich.

In diesem Sinne spricht auch der Markbefund in den langen Röhrenknochen; gerade hier, wo normalerweise reines Fettmark ist, haben wir in unseren Fällen noch die größten Herde von funktionierendem rotem Marke, während das normalerweise funktionierende Mark der platten Knochen atrophisch ist. Aber diese Markfunktion ist nur ein verkümmerter Schatten von jenen Leistungen, welche das Gewebe bei den früher besprochenen Typen haemolytischer Anaemie meistenteils durch eine ganze Reihe von Jahren tatsächlich aufbringt. So ist es zwar möglich, daß sich periodenweise der Blutbefund durch Wochen stationär erhält, offenbar dann, wenn die Blutzerstörung nur in sehr geringem Ausmaße vor sich geht; aber zu einer eigentlichen Remission wie bei den anderen haemolytischen Anaemien reicht auch unter diesen Umständen die Kraft des Markgewebes nicht aus, und im allgemeinen ist der Verlauf unserer Fälle tatsächlich ein unaufhaltsam progressiver, wenn auch in verschieden langer Zeit. Mein Fall 1 weist die längste bisher beobachtete Krankheitsdauer, ungefähr 2½ Jahre auf, während Fall 2 und 5 je etwa 6 Monate und Fall 3 nur 3½ Monate dauern. Die letztangeführten Zeiten stellen im allgemeinen die Regel dar.

Von den übrigen Blutbefunden sind noch zwei besonders hervorzuheben: erstens die konstante höchstgradige Verminderung der Blutplättchen, welche so weit geht, daß ihre Zahl

mit wenigen Tausenden (anstatt $1/5 - 1/4$ Million) erschöpft sein dürfte, und die sicher für die Entstehung der haemorrhagischen Diathese eine Rolle spielt, und zweitens der Leukozytenbefund. Dieser stellt eine zumeist extreme Leukopenie dar, welche wiederum durch den besonders hochgradigen Mangel an Granulozyten, namentlich an neutrophilen Zellen hervorgebracht wird, während die Lymphozyten entweder absolut in normaler Zahl vertreten oder gleichfalls vermindert sind, dann aber jedenfalls in viel geringerem Ausmaße als die Granulozyten. Dementsprechend sind die prozentischen Lymphozytenwerte regelmäßig sehr hoch; 50—60% und darüber gehören zum Bilde; der Wert von 85%, welchen mein Fall 3 aufwies, ist allerdings auch bei diesen Formen ein Unikum. Sonst ist bezüglich der Leukozyten nur zu erwähnen, daß Myelozyten gewöhnlich ganz fehlen oder doch nur ausnahmsweise und vereinzelt beobachtet werden und daß sonst irgendwelche beachtenswerte Befunde nicht vorhanden sind. Die Eosinophilen und die Mastzellen sind zumeist sehr spärlich, können aber doch wenigstens vorübergehend normale Verhältniswerte erreichen. Die Einzelheiten sind da gewiß je nach der zellulären Zusammensetzung der vorhandenen Markgewebsreste verschieden.

Damit glaube ich auch die Besprechung der aplastisch-haemolytischen Anaemien, soweit sie bis heute möglich ist, abgeschlossen zu haben.

Schlußbemerkungen über kryptogenetische und symptomatische haemolytische Anaemien.

Übersehen wir jetzt am Schlusse dieser mir und wohl auch Ihnen schon endlos lang erscheinenden Erörterungen das Gebiet der kryptogenetischen haemolytischen Anaemien noch einmal mit einem über das Ganze orientierenden Blicke, so können wir zunächst folgendes feststellen:

I. Gruppierung der kryptogenetischen Formen.

Es unterliegt meines Erachtens keinem Zweifel mehr, daß wir es hier nicht mit einer einheitlichen Erkrankung zu tun haben, sondern daß wir auch bei dem sorgfältigsten Bestreben, Zusammengehöriges zu vereinen, die Gruppe der kryptogenetischen haemolytischen Anaemien in mehrere Unterabteilungen gliedern müssen.

Gemeinsam ist ihnen allen das eine, daß die Hauptwirkung der krankmachenden Schädlichkeit eine vermehrte Zerstörung von Erythrozyten ist; in Bezug auf die pathogenetischen Vorgänge aber sind die einzelnen Typen untereinander offenkundig verschieden. Einstweilen kennen wir ja die Ätiologie aller dieser Krankheitsprozesse nicht und haben auch über die Pathogenese nur allgemeine, nicht aber ins einzelne gehende Vorstellungen; wir können also die Trennung nur nach klinisch-haematologischen und pathologisch-histologischen Gesichtspunkten durchführen.

Nach meinen eigenen, etwa 15jährigen Erfahrungen auf diesem Gebiete, deren Ergebnisse ich Ihnen im vorstehenden an Beispielen vorgeführt und erläutert habe, muß ich dermalen 3 Gruppen von kryptogenetischen haemolytischen Anaemien voneinander unterscheiden:

1. Die echte, typische perniziöse Anaemie,

2. den Typus S. und

3. den Typus der sogenannten aplastischen haemolytischen Anaemie, d. h. der haemolytischen Anaemie mit mangelhafter oder fehlender Markreaktion.

Ob und inwieweit der von den französischen Autoren zuerst beschriebene Typus des haemolytischen Ikterus sich mit dem «Typus S.» meiner Gruppierung deckt, oder ob er von ihm durchgängig zu trennen ist und einen eigenen 4. Typus der Gesamtgruppe darstellt, das kann ich heute mangels eigener Beobachtungen über die Erythrozytenresistenz in meinen Fällen nicht sagen, wenn mir auch die Zusammengehörigkeit dieser Krankheitsformen in hohem Grade wahrscheinlich zu sein scheint. Erst wenn die französischen Autoren meine Beobachtungen kennen werden und ich andererseits werde Gelegenheit gehabt haben, ihre Methodik bei neuen zugehörigen Fällen anzuwenden und diese Fälle dann auch auf ihre Verwandtschaft mit dem «Typus S.» zu prüfen, wird sich darüber volle Klarheit gewinnen lassen.

In jedem Falle hoffe ich durch die ausführlichen Erörterungen über diese Gebiete einen nicht belanglosen Beitrag zur Klärung der Frage von den haemolytischen Anaemien geliefert zu haben. — Wollen wir in diesen Fragen nicht in eine unfruchtbare Theoretisiererei verfallen, wie es Pappenheim in den Folia haematologica zu wiederholten Malen tut,

so gibt es nur *einen* Weg, die Klärung vorzubereiten: die Mitteilung verläßlicher und guter Beobachtungen und die Sichtung der gewonnenen Erfahrungen eben nach Maßgabe des vorhandenen Materiales. Wir dürfen uns nicht in scholastischem Gerede über Fragen verlieren, für deren Lösung noch nicht genügend, d. h. noch nicht genügend *gutes* Beobachtungsmaterial zusammengetragen ist. Es heißt also vor allem: beobachten und *gut* beobachten und sich nicht scheuen, solche Beobachtungen auch mit dem Bekenntnis vorzulegen, daß sie nur Bausteine für eine künftige Lösung heute noch unklarer Probleme darstellen können.

Ehe ich aber von der Besprechung der haemolytischen Anaemien überhaupt Abschied nehme, muß ich doch noch einige Bemerkungen und Feststellungen machen.

Atypische Einzelfälle.

Zunächst bin ich überzeugt, daß ich in meiner Besprechung nicht alle Typen kryptogenetischer haemolytischer Anaemie erschöpft habe. Es ist natürlich, daß ich als einzelner Beobachter nicht soviel zu sehen Gelegenheit habe, daß ich sagen könnte, ich habe wirklich alles gesehen, was nur möglich ist; und auf der anderen Seite ist es sehr schwer, von anderer Seite herstammende Beobachtungen in Bezug auf ihre Zugehörigkeit zu den nach eigenen Untersuchungen aufgestellten Gruppen mit voller Sicherheit zu klassifizieren, weil ja doch jeder Autor mit *seinen* Augen beobachtet, von einem anderen Gesichtswinkel aus sieht und beurteilt, und weil man schließlich aus den schönsten Beschreibungen zumeist nicht *das* entnehmen kann, was einem ein einziges mikroskopisches Präparat sagt.

Die einzigen Mittel, da eine gegenseitige Verständigung anzubahnen, wären: entweder der Austausch von Präparaten, oder aber die Veröffentlichung von tadellosen Gesamtbildern. Aber beides stößt auf die größten Schwierigkeiten. — Und so wird es eben nicht anders gehen, als daß manche Fälle als «atypische» Bilder haemolytischer Anaemie aus jeder Gruppierung ausgeschlossen ein beschauliches Einzeldasein führen müssen, bis es vielleicht nach langer Zeit gelingt, ihnen eine ebenbürtige Gesellschaft an die Seite zu stellen. Ich würde nur bitten, diese gewiß vorkommenden Fälle in Zukunft nicht wie bisher als «atypische perniziöse Anaemie», sondern mit viel weniger Risiko als «atypische haemolytische Anaemie» zu bezeichnen. Ich glaube, es wäre gewiß nur im Interesse

der Sache gelegen, wenn jeder solche Fall, der genügend beobachtet werden konnte, mit genauer Krankheitsgeschichte, mit genauen haematologischen und anatomisch-histologischen Befunden zur Veröffentlichung gelangte, weil nur auf diese Weise und nicht durch theoretische Sophistereien weitere Beiträge zur Klärung dieser sehr interessanten Fragen geliefert werden können. Jeder einzelne gut beobachtete Fall wird mehr Nutzen schaffen als sämtliche «Prolegomena» Pappenheims.

*

II. Symptomatische Formen

Und dann möchte ich zum zweiten noch einmal, wie schon früher, auf das Vorkommen symptomatischer haemolytischer Anaemien im Verlaufe einer ganzen Reihe von wohlcharakterisierten Krankheitsprozessen hinweisen. Ich beschränke mich hier darauf, diese Vorkommnisse aufzuzählen, da ich Gelegenheit nehmen werde, die Dinge später in anderem Zusammenhang, eben bei Erörterung der Blutbilder jener betreffenden Krankheiten etwas ausführlicher zu behandeln.

1. bei Leukaemien und artgleichen Erkrankungen;

In erster Linie seien hier die schweren und offenkundig wenigstens in einem Teile der Fälle haemolytisch bedingten Anaemien angeführt, welche die akuten und manche chronischen hyperplastischen Erkrankungen der leukoblastischen Apparate so gewöhnlich begleiten; verlaufen ja doch manche akuten Leukaemien direkt unter dem klinischen Bilde einer schweren Anaemie, erinnern sie doch vielfach an eine Perniziosa oder an eine aplastische Anaemie und lassen sich manchmal nur durch die morphologische Blutuntersuchung von diesen unterscheiden. In solchen Fällen kann aber die Diagnose auf wirkliche Schwierigkeiten stoßen, wenn der Blutbefund nicht ein zweifellos leukaemischer, sondern ein minder charakteristischer subleukaemischer oder gar aleukaemischer ist. Ich bin überzeugt, daß bisher manche derartigen Fälle, ganz abgesehen von der nichtssagenden Bezeichnung Leukanaemie, welche auch für solche Bilder verwendet wird, unter falscher Flagge gesegelt sind und wohl auch in Zukunft noch segeln werden, trotz der jetzt so weit vorgeschrittenen histologischen Untersuchungsmethoden des Blutbildungsystemes. — Ich habe ja auf die großen Schwierigkeiten, welche die Deutung mancher histologischen Bilder in den Blutbildungsorganen, namentlich in der Leber, bei schwer

anaemischen Zuständen noch immer verursachen, bereits oben hingewiesen.

Da sich bei diesen Fällen klinisch zumeist eine haemorrhagische Diathese und ein verhältnismäßig rascher und unaufhaltsam fortschreitender Verlauf geltend machen, wird besonders eine Verwechslung der aplastisch-haemolytischen Anaemie mit derartigen akuten Lymphomatosen oder Myelomatosen möglich sein, insonderheit mit aleukaemischen Formen. Habe ich doch selbst bei dem früher mitgeteilten Falle 3 der aplastisch-haemolytischen Gruppe eine Zeitlang gezweifelt, wohin ich ihn stellen solle, und ich würde mich vielleicht heute noch nicht mit voller Sicherheit zu seiner Einreihung entschließen können, wenn nicht ein glücklicher Zufall die Autopsie ermöglicht hätte. Immerhin werden es spätere Beobachter leichter haben als ich, da ich imstande war, Ihnen das Bild der aplastisch-haemolytischen Anaemie an so schönen Beispielen in seiner großen Typizität vorzuführen. Allerdings sind die Erythrozytenverhältnisse auch bei jenen akut-aleukaemischen Erkrankungen durchaus ähnliche: Hoher Färbeindex, auch über 1.0, aber regelmäßig keine Megalozytose, überhaupt relativ geringe Größenunterschiede und geringfügige Poikilozytose und zumeist auch nur sehr wenige Erythroblasten. Aber auch eine aleukaemische Wucherung des lymphatischen oder des myeloiden Systemes wird doch in der Morphologie der dem wuchernden Systeme angehörigen Leukozytenarten schwer pathologische Abweichungen von der Norm wenigstens an einem Teile der Zellen erkennen lassen und so die Möglichkeit der Unterscheidung gegenüber einer einfachen aplastischen Anaemie geben, bei welcher eben solche pathologische Zellformen durchwegs fehlen. Und in demselben Sinne wird für die aplastische Anaemie das Fehlen jeder Hyperplasie im lymphatischen Systeme, das Fehlen einer ausgesprochenen Knochenschmerzhaftigkeit und eines belangreicheren Milztumors zu verwenden sein, während die haemorrhagische Diathese in beiden Fällen in geradezu vollkommen gleicher Art zu bestehen pflegt. Ich würde Sie nur bitten, sich immer die Mühe zu nehmen, einer derartigen Erkrankung soweit als nur möglich auf den Grund zu gehen und sich nicht mit einer Scheindiagnose, wie Leukanaemie, zu begnügen. Damit ist weder Ihnen noch der Wissenschaft gedient; denn gerade durch solche Verlegenheitsnamen, welche

dann gar zu leicht für eine wirkliche Diagnose genommen werden, wird gewiß oftmals der Drang nach Klärung der Sachlage lahmgelegt; wozu auch weiter forschen, wenn man für das Ding schon einen schönen Namen hat, und noch dazu einen ganz modernen!

Bei dieser Gelegenheit verweise ich noch einmal auf die bereits früher mehrfach erwähnte Beobachtung der Kombination einer vollkommen typischen kleinzelligen lymphatischen Leukaemie mit einer ebenso typischen makrozytischen und megaloblastischen schweren haemolytischen Anaemie — einen Fall, der wohl ein Unikum darstellt. Sonst sind schwere Anaemien bei chronisch verlaufender Leukaemie durchaus nicht häufig, und insbesondere kommt ein rein haemolytischer Typus nur selten zur Beobachtung. Wenn schwerere Anaemien bestehen, handelt es sich zumeist um solche, welche durch Verdrängung des erythroblastischen Apparates im Markgewebe durch das wuchernde Leukozytensystem bedingt sind, und vermehrte Blutzerstörung dürfte nur nebenher eine Rolle spielen. Immerhin habe ich einige wenige chronisch-lymphatische Leukaemien eines allerdings von vornherein als relativ bösartig gekennzeichneten Typus gesehen, bei welchen die Endphase mit den Charakteren einer haemolytischen Anaemie mit mangelhafter und schließlich versagender Markreaktion verlief. Ich muß jedoch auch bemerken, daß es auf der anderen Seite Ausnahmsfälle von akuten Leukaemien gibt, bei welchen jede Anaemie fehlt, ja sogar auffällig hohe Erythrozyten- und Haemoglobinwerte zur Beobachtung kommen — wie das ebenfalls ein später zu besprechender Fall eigener Beobachtung lehrt.

2. bei bakteriellen und protozoischen Erkrankungen;

Weiterhin finden sich h a e m o l y t i s c h e A n a e m i e n b e i s c h w e r e n a k u t e n u n d s u b a k u t e n s e p t i s c h e n E r k r a n k u n g e n. Ihre Diagnose dürfte wohl kaum größere Schwierigkeiten bereiten, da eben das klinische Bild und der Leukozytenbefund auf die Entstehung der Blutveränderungen zumeist mit unverkennbarer Deutlichkeit hinweisen werden; auch das Erythrozytenbild dürfte sich wohl ausnahmslos trotz des hohen Färbeindex und der niedrigen Erythrozyten- und Haemoglobinwerte von jenem der echten Perniziosa leicht unterscheiden lassen. — Auch bei den bösartigen Formen tropischer Malaria wurden ähnliche Beobachtungen gemacht, so z. B. nach Ablauf eines

Schwarzwasserfiebers. Diese Erkrankungen verliefen dann ohne Haemoglobinurie in raschem Zuge tödlich, was in einer schweren Markerschöpfung durch die vorausgegangene Haemoglobinurieattacke seine zwanglose Erklärung findet.

3. bei Karzinomen;

Größere diagnostische Schwierigkeiten könnten hingegen in jenen außerordentlich seltenen Fällen zustande kommen, wo eine haemolytische Anaemie bei einem Karzinom zur Entstehung gelangt. Ist ein wohlcharakterisierter Tumor vorhanden, so wird ja schließlich nur die Frage zu entscheiden sein, ob es sich um eine Kombination von Karzinom und Perniziosa handelt, oder ob die Anaemie, falls sie sicher als haemolytisch zu klassifizieren ist, dem Karzinom als Symptom zugehört. In letzterem Falle mögen zwar die Zahlenverhältnisse ähnlich wie bei einer Perniziosa sein, morphologisch sind aber gewiß so viele Unterschiede vorhanden, daß ein erfahrener Beurteiler nicht lange im Zweifel sein wird. — Schwierig kann sich aber die Frage gestalten, wenn ein Karzinom nicht mit Sicherheit zu diagnostizieren ist, sondern nur vermutet wird. Ein typisches Perniziosa-Blutbild entscheidet nach meiner großen Erfahrung in einem solchen Falle sofort die Diagnose gegen Karzinom, ein nicht typisches Bild aber wird an sich nicht leicht eine Entscheidung bringen, da es sowohl kryptogenetisch sein als auch einem latenten Karzinom als Symptom zugehören könnte. Dann kann die Frage wohl auch bis zum Tode des Kranken unentschieden bleiben.

4. andere seltene Formen.

Auch sonst mögen hie und da einmal Anaemien von haemolytischem Typus als symptomatische Anaemien zur Beobachtung kommen. Ob die Fälle von schwerer Anaemie, bei welchen man sonst harmlose Darmschmarotzer, etwa Taenien, Oxyuren oder Trichocephalus dispar oder Spulwürmer gefunden hat, hieher gehören, oder ob man da Fälle von Perniziosa mit bekanntem ätiologischem Teilfaktor vor sich hatte, das wage ich mangels eigener Erfahrungen und mangels haematologisch genauer Mitteilungen über diese Beobachtungen nicht zu entscheiden. Die Stimme Naegelis mag sehr zu Gunsten der letzterwähnten Annahme ins Gewicht fallen; doch hat ja auch Naegeli noch nicht jene Differenzierung unter den haemolytischen Anaemien durchgeführt, welche ich hier in diesen Vorlesungen aufgebaut habe.

Wir müssen also wohl die Entscheidung dieser Frage der Beurteilung zukünftiger Beobachtungen überlassen.

Gerade bei Erwähnung dieser Möglichkeiten muß ich Ihnen aber doch als Abschluß unserer heutigen Besprechungen eine eingehendere Skizze jenes vereinzelt dastehenden, hochinteressanten Falles einer schwersten, offenkundig haemolytischen Anaemie bei einem universellen nässenden Ekzem liefern, dessen ich weiter oben bereits in Kürze Erwähnung tat und der auch bei den Dermatologen einigem Interesse begegnen dürfte.

Es handelte sich um ein 17-jähriges Mädchen aus gesunder und sehr wohlhabender Familie aus Nordmähren, das ich am 21-IV-1909 zum ersten Male sah.

Vorgeschichte: Das früher im wesentlichen gesunde Mädchen hatte seit mehreren Jahren einige geschwellte Drüsen an der rechten Halsseite (vor dem Kopfnicker) gemerkt. Sie hatte niemals Fieber und auch sonst keine Beschwerden; man wendete zeitweilig Jod ohne Erfolg an, die Drüsen wurden weder kleiner noch größer und wurden schließlich, da sich das Mädchen dabei vollkommen gesund fühlte und stets von übersprudelnder Lustigkeit war, nicht weiter beachtet. — Im Winter 1908—1909 wurde viel und bei sehr großer Kälte gerodelt; dabei merkte das Mädchen öfters, daß ihr die Endglieder der Finger der rechten Hand pamstig und förmlich gefühllos und dabei vollkommen blaß wurden. Am 6-I-1909 machte sie im Rokokokostüm mit weißgepuderter Perücke einen Ball mit und bald darnach bemerkte sie und auch ihre Umgebung, daß sie im Gesichte voller aussehe. Da sie aber ausgezeichneten Appetit hatte und auch sonst etwas voller wurde, hielt man anfangs alles für den Ausdruck eines gebesserten Ernährungszustandes. Im Februar aber wurde die Abnormität dieses Zustandes bereits offenbar, es trat eine deutliche Schwellung und Rötung im Gesichte, namentlich um die Augen herum auf, welche vom Hausarzte als akutes Erythem bezeichnet wurde. Unter Anwendung eines einfachen Puders gingen die Erscheinungen rasch zurück, bald aber trat eine neuerliche Schwellung des Gesichtes auf, diesmal ohne Rötung, und diese blieb seither in etwas wechselnder Stärke bestehen. Als Ursache wurde entweder die große Kälteeinwirkung beim Rodeln oder auch die gepuderte Ballperücke angeschuldigt. — Es waren niemals Schmerzen vorhanden und das Allgemeinbefinden litt nicht im mindesten.

Da wiederholte Harnuntersuchung einen negativen Befund ergab, auch eine gynäkologische Untersuchung ergebnislos blieb, wurde ein Hautspezialist zu Rate gezogen, der zunächst an Myxödem dachte und geringe Dosen von Schilddrüsentabletten verordnete. Aber schon nach einer Woche ließ er diese Idee und Behandlung fallen, da er am Herzen ein Geräusch gehört hatte und an den unteren Extremitäten ebenfalls geringe Schwellungen aufgetreten waren. Es wurde Digitalis verschrieben — ebenfalls ohne Erfolg. Schließlich kam der Hausarzt zu der Meinung, daß es sich um eine Bleichsucht handle und verschrieb einen Syrupus ferri jodati. — So kam die Patientin schließlich nach Wien und in meine Ordination.

Befund: Ich fand (21-IV-1909) ein kräftig gebautes, gut genährtes und für ihr Alter gut entwickeltes Mädchen mit auffällig brünettem Teint der

Haut am ganzen Körper, besonders an der Haut des Stammes. Keine Schleimhautpigmentierungen. Ausgesprochenes und starkes Ödem im Gesichte, insbesondere um die Augen herum, links etwas stärker als rechts, aber auch an der Stirne, auf welcher der Fingereindruck ebenfalls bestehen bleibt. Auch die linke Bindehaut ist im äußeren Augenwinkel ödematös. Die Schleimhäute der Mund- und Rachenhöhle nicht geschwellt, nicht auffällig blaß, überhaupt ohne jede Veränderung. Am Halse beiderseits zahlreiche geschwellte Lymphknoten von Bohnen- bis Haselnußgröße, die meisten nur bohnengroß, die rechtseitigen Schwellungen etwas größer als die linkseitigen. Sie sind alle derb und nicht druckschmerzhaft. Auch in der linken Achselhöhle findet sich ein kleines Paket von Drüsenschwellungen, die größte davon über haselnußgroß; rechts axillar kaum merkliche Schwellungen. Im übrigen besteht keine krankhafte Vergrößerung von Lymphknoten oder lymphatischen Apparaten, die Milz ist nicht tastbar. Am Halse kein Ödem, dagegen eine Spur von Ödem über dem Brustbein und rückwärts zwischen den Wirbeldornen und in der Lendengegend, etwas deutlicheres, aber ebenfalls geringes Ödem über den Tibien. Die Brüste sollen seit dem Auftreten der Schwellung ihre Form verändert haben und mehr stumpfkonisch geworden sein. Ödem ist an ihnen nicht nachzuweisen; sie sind sehr parenchymreich und der den Warzen nahegelegene Teil der Drüsenläppchen ist stark schmerzhaft. In den Lungen ist ein vollkommen negativer Befund (bei wiederholter Untersuchung), am Herzen dagegen besteht eine ausgesprochene Insuffizienz der Mitralis. Die Herzspitze steht etwa mamillar, der untere Teil des Brustbeines schallt gedämpft. An der Herzspitze stets ein deutliches systolisches Geräusch, das bei Bewegung stärker wird; der zweite Pulmonalton ist verstärkt. Die Herzaktion ist aber vollkommen regelmäßig, die Pulsspannung normal, es besteht nicht die mindeste Kompensationstörung; der Klappenfehler ist zwar manifest, aber ein klinisch belangloser Nebenbefund, der mit dem Ödem zweifellos in keiner Beziehung steht. — Im Abdomen nichts Abnormes; keine Leberschwellung. — Patellarreflexe ziemlich lebhaft.

Am nächsten Morgen wurde eine Blutuntersuchung gemacht und diese lieferte folgendes Ergebnis:

R. = 5,282.000, Hb. (Sahli corr.) = fast 110%, F.J. = 1.0; W. = 6020, darunter: Pol. Neutr. = 45.60%, Eos. = 16.80% (!), Gr. E. = 5.90% und Ly. = 31.70% = 1910 im mm³. Blutplättchen kaum vermehrt. Morphologisch der Erythrozyten- und Leukozytenbefund im wesentlichen vollkommen normal.

Von einer Chlorose konnte also ebensowenig wie von einer anderen Anaemie überhaupt die Rede sein, was ja auch schon der klinische Befund ergeben hatte. Wegen der starken Eosinophilie dachte ich auch an die Möglichkeit einer Trichinose und forschte diesbezüglich nach. Das Fräulein ist zwar bis September 1908 in einem Pensionat in Dresden gewesen und hatte dort öfter Westfäler Schinken gegessen, das war aber auch alles; sie hatte niemals die geringsten Magen- oder Darmstörungen gehabt, hatte keine Muskelschmerzen und kein Fieber; die Idee mußte sonach als unbegründet fallen gelassen werden. In diesen Tagen sah das Fräulein auch ein der Familie befreundeter Neurologe, welcher an die Möglichkeit einer beginnenden Sklerodermie dachte. Ich mußte auch diesen Gedanken als unwahrscheinlich ablehnen. — Im Laufe der nächsten Woche ging das Mädchen in Wien viel herum und dadurch steigerte sich das Ödem in sehr hohem Maße. Es wurde nicht nur am Stamme und an den unteren Extremitäten viel stärker, sondern breitete sich auch auf das äußere Genitale

aus; die großen Labien waren stark ödematös. Es wurde auch noch Hofrat v. Neusser als Konsiliarius befragt, zu einem sicheren Urteile aber kamen wir nicht; es wurde nur die Wahrscheinlichkeitsannahme gemacht, welche ich anfangs vertreten hatte, daß es sich um eine ungewöhnliche Form eines «angioneurotischen» Ödemes handle.

Die starken Schwellungen gingen in kürzester Zeit bei Einhaltung von Ruhe zurück, dann aber blieb der Zustand trotz kochsalzarmer Kost und Anwendung diuretischer Mittel stationär. Es wurden nun über unseren Vorschlag 2 Touren von Fowler-Anwendung gemacht und dann ging das Fräulein nach Gräfenberg, wo sie Halbbäder und Abreibungen gebrauchte, sich sichtlich erholte und ihr Ödem so gut wie vollkommen verlor. Sie nahm auch an Körpergewicht zu, fühlte sich wohl und hatte nur hie und da bei Anstrengungen etwas Herzklopfen. Sonst vermerkt sie nur, daß seit der Erkrankung die Menstruation gegenüber früher auffällig spärlich geworden ist.

Ich sah die Kranke am 4-X-1909 wieder: Gesicht und Stamm vollkommen frei von Ödem, nur an den Tibien noch eine minimale Spur vorhanden. Das Mädchen sieht blühend aus. Die Lymphdrüsenschwellungen und überhaupt der ganze Befund sonst vollkommen unverändert. Man konnte sie somit als fast genesen betrachten, die Diagnose atypisches angioneurotisches Ödem erschien durch den Verlauf als gesichert. Ich empfahl der Kranken nur den weiteren Gebrauch von Halbbädern und kühlen Abgießungen daheim, die Vermeidung jeder Überanstrengung und großer Kälteeinwirkung.

Das nächste, was ich von dem Mädchen hörte, war, daß sie sich kurz darnach verlobt habe; es muß ihr also nicht schlecht gegangen sein. — Ende Jänner 1910 aber kam die Alarmnachricht, daß sie seit November an einem Ekzem erkrankt, sehr heruntergekommen sei und jetzt hochgradig fiebere. Ich wurde zu ihr in ihren Heimatsort berufen und sah sie am 2-II-1910 als ein wahres Bild des Jammers. Ich erhob folgendes: Bis dahin ganz wohlauf, erkrankte sie im November an einem Ekzem der Kopfhaut, das zunächst verheimlicht und vernachlässigt wurde. Dadurch steigerte es sich natürlich hochgradig, fing an zu nässen und wurde so intensiv, daß der Körper förmlich troff von Serum. Dann griff das Ekzem weiter auf das Gesicht, die Ohren, die Lippen, den Stamm und die Genitalien über, wo es überall große Beschwerden verursachte. Annähernd zu gleicher Zeit, da sich das Ekzem steigerte, begann das Mädchen auch immer blässer zu werden; sie verlor vollkommen den Appetit und kam ganz außerordentlich herunter, fühlte sich furchtbar schwach, so daß sie zu Bette bleiben mußte. Die Behandlung des Ekzems leitete ein Hautspezialist aus Olmütz. Endlich Mitte Jänner 1910 besserte sich das Ekzem ganz unvermittelt, so daß es eine Woche vor meiner Berufung nur mehr in verhältnismäßig geringen Resten am Kopfe, an den Ohren, den Mundwinkeln und der Nase vorhanden war, aber ohne zu nässen. Am 30-I. jedoch trat plötzlich Schüttelfrost und hohes Fieber bis gegen 41^0 auf, ohne daß eine lokale Ursache nachgewiesen werden konnte; am nächsten Tage stieg die Temperatur noch bis 39.5^0, dann erfolgte Abfall zu subfebrilen Temperaturen. Während des Fiebers soll das Herzgeräusch sehr laut geworden sein und der Puls stieg bis 160.

Als ich das Mädchen am 2-II-1910 sah, war sie wahrhaftig nicht wiederzuerkennen. Das früher hübsche, blühende Mädchen voll jugendlichen Übermutes ist vollkommen verfallen, wie eine abgezehrte Wachsmaske, entsetzlich abgemagert; Gesicht, Lippen und Hände maximal bleich, der Gesichtsausdruck

vollkommen fremd. Das früher üppige Haar ist größtenteils ausgegangen, der Rest durch Ekzemkrusten zusammengebacken. Das Ekzem selbst näßt auch jetzt nicht und zeigt nur die eben vorhin erwähnte geringe Ausdehnung. Kein Erysipel. — Die Drüsen am Halse sind etwas größer geworden und druckschmerzhaft. Keine Angina. Der Lungenbefund ist bis auf eine geringe trockene Bronchitis völlig negativ. Die Herzaktion ist außerordentlich aufgeregt, etwa 120 und mehr Schläge in der Minute. Herzspitze etwas außerhalb der Mamillarlinie, das untere Brustbein gedämpft. Deutlichster Galopprhythmus mit Verdoppelung des systolischen Geräusches, wie sonst bei schwerer Anaemie; keine Arhythmie, aber sehr niedrige Pulsspannung. Im Abdomen nichts Abnormes; keine Schwellung von Milz und Leber. Im Harn angeblich nichts Wesentliches. Eine sichere Erklärung für das Fieber konnte ich also nicht geben, sondern konnte nur die Annahme machen, daß es sich um eine Infektion, wahrscheinlich irgendwo vom Ekzem ausgehend, handeln dürfte, die übrigens bereits im Abklingen begriffen sei.

Das Unklarste im ganzen Bilde blieb die Anaemie, welche jetzt wirklich im extremsten Grade vorhanden war, während noch im Oktober 1909 keine Spur davon bestand. Ich zählte: R. = 985.000, W. = 10.350; einen Haemometer hatte ich nicht mit, nach dem Aussehen des Bluttropfens und nach dem Vergleiche der Erythrozytenzahl und des Bildes im Bluttrockenpräparate aber darf der Haemoglobingehalt auf mindestens 20% und höchstens 25% geschätzt werden. Der Färbeindex ist sicher 1.0, eher etwas höher. Die Erythrozyten sind also durchwegs haemoglobinreich, mindestens in normalem Maße, sie zeigen beträchtliche Größenunterschiede, es finden sich auch hie und da etwas vergrößerte, nicht polychromatische Zellen, aber nur ganz ausnahmsweise einmal ein Mikropoikilozyt. Bis auf längliche Formen sind überhaupt Poikilozyten nicht zu finden, Polychromasie ist sehr selten und sehr geringgradig, Punktierung wurde nicht gesehen. Es finden sich dagegen spärliche Normoblasten mit piknotischem Kern, etwa 30—35 im mm³. — Die Leukozyten zeigen folgende Verhältnisse:

Pol. Neutr. = 46.24% = 4800 im mm³, Eos. = 5.90% = 610 im mm³, Mz. = 0.21%, Myel., Plz. und lymphoide Zellen in ganz vereinzelten Exemplaren, Gr. E. = 9.12% = 940 im mm³ und Ly. = 38.19% = 3960 im mm³. Morphologisch weisen die Neutrophilen nur zu einem kleineren Teile ganz mäßige infektiös-toxische Veränderungen (Quellung, plumpere Kernform) auf, sonst ist nichts Abnormes. Die Blutplättchen sind in einem ganz enormen Grade vermehrt.

Der ganze Fall erschien mir naturgemäß einfach als ein Rätsel. Daß das Ekzem mit der früheren, vielleicht auch schon toxisch bedingt gewesenen Angioneurose der Haut in Zusammenhang zu bringen sei, war mir wohl klar, auf der anderen Seite konnte ich mir aber die so enorm schwere Anaemie nicht erklären und hatte auch keine greifbare Erklärung für das Fieber. Bezüglich des letzteren half ich mir allerdings leicht mit der Annahme, daß von irgend einer Ekzemstelle aus, ohne daß eine lokale Reaktion zu sehen war, eine bakterielle Infektion ausgegangen sein müsse. Eine Endocarditis recens anzunehmen, wie das der behandelnde Arzt vermutungsweise getan hatte, sah ich keinen einigermaßen zwingenden Grund, da die Änderung des Herzbefundes (etwas stärkere Erweiterung, lauteres, verdoppeltes Geräusch) sowie die Tachykardie durch die schwere Anaemie und durch die einen so herabgekommenen Organismus mit besonderer Schwere treffende bakterielle Infektion auch ohne frische Klappenveränderung hinreichend erklärt war; der Herzbefund zeigte ja das gewöhnliche.

typische Bild des anaemischen Galopps, aber über die Entstehung der Anaemie herrschte volle Unklarheit. Von einer Chlorose konnte natürlich keine Rede sein, sobald man nur einen Blick auf das Blutbild gemacht hatte. Als Blutungsanaemie war das Ganze auch nicht gut zu deuten, wenn auch mit dem massenhaft durch das nässende Ekzem verlorenen Serum allenfalls kleine Blutmengen zugleich verlorengegangen waren; das Serum war aber niemals merklich blutig gewesen und sonstige Blutungen waren nicht erfolgt; auch stimmte das Blutbild nicht für eine akute und noch viel weniger für eine chronische Blutungsanaemie. Ebensowenig konnte man annehmen, daß die Anaemie dem Ekzem vorausgegangen sei und für dieses die Disposition geschaffen habe, denn sie war erst während des bereits in Blüte stehenden Ekzemes deutlich und schließlich so hochgradig geworden.

Es blieb also keine andere Annahme übrig als jene, daß die gleiche toxische Schädlichkeit, welche das Ekzem erzeugte, auch zu einer intensiven Haemolyse und zu der schweren Anaemie Veranlassung gegeben habe. Eine echte Perniziosa konnte trotz der mit ihrer Annahme nicht in Widerspruch stehenden Erythrozyten- und Haemoglobinwerte mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden. So stellte ich denn auch die Prognose nicht unbedingt schlecht, wenn auch vorsichtig. Ich empfahl neben der lokalen Behandlung des Ekzems die sofortige Einleitung einer internen Arsenbehandlung mit Solutio Fowler nach dem üblichen Verfahren und nahm für den Fall einer Besserung später eine Kur in Levico in Aussicht.

Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich im wesentlichen folgendermaßen: 10—12 Tage nach meinem Besuche trat noch einmal plötzlich hohes Fieber bis zu 40.7° auf, dauerte in dieser Höhe aber nur einen Tag; dann noch acht Tage geringere Temperatursteigerung und allmählicher Abfall. Wieder keinerlei lokale Krankheitserscheinungen nachweisbar. Die Kranke war dabei hochgradig blaß, hatte Kopfschmerzen und erbrach alles. Dann erfolgte ganz allmählich die Besserung. Das Ekzem wechselte stark; manchmal war es bis auf geringe Reste ganz verschwunden, dann steigerte es sich wieder unvermittelt. Allmählich besserte sich auch (unter Arsenbehandlung) die Blässe und der Kopfschmerz ließ nach. Seit Anfang April ging diese Besserung rascher vor sich als früher, insbesondere erholte sich der Appetit, doch blieb die Kranke zunächst noch zu Bette, versuchte dann in der letzten Aprilwoche aufzustehen, auszufahren und schließlich auch auszugehen.

Ich sah die Kranke wieder bei mir am 6-V-1910. Sie sieht noch immer blaß aus, ist aber ziemlich kräftig, hat seit 2—3 Wochen ausgezeichneten Appetit und seit eben dieser Zeit ist das Ekzem nur mehr sehr gering, kleinste Reste sind noch hinter dem Ohre und an den äußeren Geschlechtsteilen vorhanden. Die Haare sind größtenteils ausgegangen. Die Haut ist im Gesichte und an verschiedenen Stellen am Stamme unregelmäßig braunfleckig, sonst brünett wie früher. Der Herzbefund ist jetzt wieder vollkommen so wie vor Beginn der schweren Erkrankung; die Erweiterung des Herzens ist bis auf das ursprüngliche Ausmaß zurückgegangen, es besteht ein mäßig lautes, einfaches systolisches Geräusch. Die Drüsen am Halse sind noch etwas größer als ursprünglich und stellenweise druckempfindlich. Kleine Drüsenschwellungen bestehen auch in den Achselhöhlen und in den Leisten, offenbar alles vom Ekzem abhängig.

B l u t b e f u n d: R. = 2,646.000, Hb. (Sahli corr.) = 62%, FJ. = 1.17; W. = 8130, davon: Pol. Neutr. = 47.81%, Eos. = 7.38%, Mz. = 1.37%, Plz. = 0.27%, Gr. E. = 14.48%, Ly. = 28.69% = 2330 im mm^3. Blutplättchen

sehr stark vermehrt; die Erythrozyten zeigen noch deutliche, aber viel geringere Größenunterschiede, keine Poikilozytose, sehr selten geringe Polychromasie. Erythroblasten sind nicht zu finden.

Die Kranke ging jetzt nach Abbazia zur Erholung; sie nahm auch tüchtig zu, das Ekzem steigerte sich aber trotz Behandlung wieder sehr bedeutend. — Am 13-VI. kam sie wieder zurück, um 6 kg schwerer als früher, aber wieder mit starkem Ekzem hinter den Ohren, an verschiedenen Stellen am Stamme und am äußeren Genitale. Auffällig starke Pigmentation an den Achselfalten und am Abdomen. Sonst ist der klinische Befund völlig unverändert. — Die Blutuntersuchung ergibt:

R. = 3,186.000, Hb. (Sahli corr.) = 71%, FJ. = 1.11; W. = 7500. davon: Pol. Neutr. = 51.79%, Eos. = 5.06%, Mz. = 0.89%, Plz. = 0.89%, Gr. E. = 8.63% und Ly. = 32.74% = 2440. Blutplättchen wieder sehr stark vermehrt, im übrigen keine Veränderung gegenüber dem letzten Befunde.

Die Kranke kehrte in ihre Heimat zurück und befand sich bis Ende Juli recht wohl; da kam urplötzlich ein schwerer Nachschub des Ekzems, wieder mit Nässen am Kopfe. Sie kam deshalb nach Wien und wurde hier von einem Spezialarzt in einem Sanatorium behandelt, ohne jeden Erfolg. Sie sah wieder schlecht aus, auch merklich blässer, war ohne Appetit und hatte Herzklopfen. Ich sah sie nur ganz flüchtig am 16-VIII., ohne sie weiter zu untersuchen. Von Wien ging sie dann Ende August nach Levico und machte dort eine sehr energische Kur mit interner Anwendung von Arsen und im ganzen 50 Arsenbädern. Das Ekzem besserte sich wieder bedeutend, ebenso das Blutbild. Kollege Liermberger teilte mir mit, daß am 4-IX. die Blutuntersuchung ergab:

R. = 3.126.000, Hb. (Fl.-M.) = 56%, W. = 17.900, mit 69.2% Pol. Neutr. und 26.2% Ly. Beim Abgange von Levico am 15-X. fand der Kollege: R. = 3,654.000, Hb. = 75%, W. = 8750, mit 64.1% Pol. Neutr., 5.2% Eos. und 18.2% Ly. Bei der ersten Untersuchung waren auch Normoblasten, polychromatische und basophil granulierte Erythrozyten sowie starke Anisozytose vorhanden, bei der zweiten Untersuchung alles wesentlich gebessert. Der starke Ekzemnachschub hatte also ebenfalls wieder eine Verschlimmerung im Blutbefunde (Haemoglobinabnahme) mit sich gebracht, aber doch unvergleichlich geringgradiger als der erste Ansturm.

Im nächsten Winter und Frühjahr habe ich die Patientin zwar sehr häufig gesehen, aber niemals mehr ärztlich untersucht, weil sie nur unter teils stärkeren, teils geringeren, aber niemals mehr sehr weitgehenden Ekzemrezidiven litt, die auch zu keiner weiteren Störung des Allgemeinbefindens mehr führten. Beweis dessen mag sein, daß sie sich trotz meines energischen Einspruches im November 1910 verheiratete. Die von ihr und ihrem Bräutigam erwartete heilende Einwirkung dieses Aktes blieb aber aus und die junge Frau mußte wiederholt wegen Ekzemrezidiven zu Bette liegen. Auch die ständige Behandlung eines Hautarztes blieb im wesentlichen erfolglos. Da befragte sie schließlich einen anderen Kollegen, und dieser fand das Wundermittel — in Form von Borwasserumschlägen. Seitdem ist das Ekzem zwar nicht ganz geheilt, aber es macht doch nur unscheinbare kleine Rezidiven und die junge Frau sieht jetzt — abgesehen von der noch vorhandenen Notwendigkeit eine Perücke zu tragen — wieder so frisch und blühend aus wie vor ihrer Erkrankung.

Über meine Bitte ließ sie sich am 8-VII-1911 noch einmal von mir klinisch und haematologisch untersuchen. Der klinische Befund ist bis auf geringe Ekzem-

reste und das Fehlen der Ödeme genau so wie bei der ersten Untersuchung. Von Anaemie ist keine Spur vorhanden. — B l u t : R. = 4,846.000, Hb. (Sahli corr.) = 103%, FJ. = 1.06; W. = 8330 (NM.), davon sind: Pol. Neutr. = 40.81%, Eos. = 6.13%, Mz. = 0.53%, Plz. = 0.53%, Gr. E. = 9.60% = 800 im mm^3 und Ly. = 42.40% = 3530 im mm^3. — Blutplättchen hochgradig vermehrt. Erythrozyten geradezu völlig normal.

Auch seither geht es der Dame bis auf zeitweilig auftretende geringfügige Ekzemnachschübe vortrefflich. Ich untersuchte sie zu Anfang 1912 wieder klinisch und weiß sie seither — allerdings ohne die rechte Begeisterung — am Werke, Mutter zu werden.

Die vorstehende Beobachtung ist gewiß wert, Beachtung zu finden, wenn es auch heute noch nicht möglich ist, sie in ihrem Wesen völlig aufzuklären. Soviel scheint mir gewiß zu sein, daß alle Krankheitserscheinungen der letzten Jahre untereinander zusammenhängen und auf eine gemeinsame, offenbar toxische Ursache zurückzuführen sind. Dieser Annahme entspricht die konsequent andauernde Eosinophilie. — Das eigenartige, auf eine autotoxische Angioneurose zurückgeführte universelle Hautödem war wohl ein Vorläufer des gewiß ebenfalls endogen-toxischen späteren Ekzemes, und die schwere, augenscheinlich haemolytische Anaemie, deren Typus aber doch wieder von allen bisher besprochenen haemolytischen Anaemien abweicht, stellt möglicherweise eine koordinierte, durch die gleiche toxische Ursache bedingte Begleiterscheinung des Ekzemes in seinen exzessiven Entwicklungstadien dar. Dafür scheint mir insbesondere die zweite, von mir leider nicht selbst beobachtete anaemische Attacke während des neuerlichen, stark nässenden Ekzemnachschubes im Hochsommer 1910 zu sprechen.

Von einer anaemischen Grundlage der Hautveränderungen kann hier keine Rede sein, da glücklicherweise während der ersten Krankheitsphase eine jede Unklarheit ausschließende Blutuntersuchung gemacht werden konnte; auch kurze Zeit vor Einsetzen des Ekzems sah ich die Kranke klinisch und es war von irgend einer Anaemie absolut keine Spur vorhanden. Die Blutveränderung kann also erst mit dem Einsetzen des enorm nässenden Ekzemes («so daß der Kopf förmlich von Serum troff»), zustande gekommen sein, war aber auf der anderen Seite sicher nicht etwa der Ausdruck einer akuten Haemolyse infolge der Ende Jänner 1910 eintretenden fieberhaften Affektion, da anamnestisch die Entstehung der Anaemie schon in den Dezember 1909 zurückreicht.

Über das Vorkommen schwerer Anaemien bei toxischen Hautkrankheiten liegt meines Wissens bisher nur eine einzige Mitteilung vor, der Fall II von A. Herz, in welchem es sich um eine aplastische Anaemieform handelt bei einer «nässenden Dermatitis des Gesichtes und des Halses», die ebenfalls allen therapeutischen Versuchen hartnäckig Widerstand leistete. Unser Fall dagegen hat gewiß keinerlei Charaktere einer mangelhaften Markreaktion und es hat sich ja auch die Anaemie vollkommen zurückgebildet; deswegen braucht aber zwischen meinem Falle und jenem von Herz kein grundsätzlicher Unterschied zu bestehen, denn bei letzterem dauerte die Hauterkrankung unbeeinflußbar zwei Jahre hindurch an, eben solange offenbar die toxische Schädigung des Blutes und des Markgewebes, das schließlich erschöpft wurde, während in unserem Falle die toxische Erkrankung einen intermittierenden Verlauf nimmt. Wie sie schließlich enden wird, ist ja noch immer ungewiß.

*

Ausbleiben der Markreaktion bei verschiedenen Formen haemolytischer Anaemie.

Ich möchte, um allen Mißverständnissen vorzubeugen, anknüpfend an diesen Fall noch einmal eine kurze Feststellung machen. Ich behaupte nicht, daß der von mir gerade vorher beschriebene eigenartige Typus von haemolytischer Anaemie mit mangelhafter Markreaktion — nennen wir ihn Typus Z. — die einzige Möglichkeit aplastisch-haemolytischer Anaemie darstellt. Ich bin vielmehr überzeugt, daß verschiedene Formen haemolytischer Anaemien schließlich zu einer Markerschöpfung führen und am Lebensende das Bild einer mangelhaften Markreaktion darbieten können, das sie aber dann nicht immer gleich von vorneherein gezeigt haben. Unser oben beschriebener Typus ist nur meiner Überzeugung nach insofern etwas Besonderes für sich, als man ihn schon in seinen Frühstadien klinisch eben als solchen besonderen «aplastischen» Typus diagnostizieren kann, wenn man nur einmal erst auf seine Eigenart aufmerksam geworden ist.

Es liegt aber durchaus kein Hindernis dagegen vor, daß infolge individuell mangelhafter Reaktionsfähigkeit des Markgewebes gelegentlich eine echte Perniziosa oder eine Bothriozephalusanaemie den haematologischen Charakter einer aplastischen Anaemie erkennen läßt, dementsprechend ohne Remissionen progressiv verläuft und bei der Autopsie ein mangel-

haft entwickeltes Zellmark oder fast ausschließlich Fettmark aufweist. Wir haben ja schon bei Besprechung der histologischen Befunde bei der Perniziosa gesehen, daß die Zellverhältnisse im Markgewebe nicht gleichartige, sondern auffällig verschiedene sind; einmal überwiegend erythrozytisch-erythroblastischer, einmal überwiegend myeloblastischer Zellcharakter. Wir haben auch betont, daß die Ausbreitung des roten Markgewebes nicht immer eine universelle ist, sondern mitunter eine geringere; wir haben gesehen, daß die Remissionen nicht immer ausgesprochen sind, und können uns leicht vorstellen, daß ihr Mangel nicht nur die Folge einer ohne wesentliche Abschwächung kontinuierlich in hohem Ausmaße wirkenden haemolytischen Schädlichkeit ist, welche die vorhandene Markreaktion niemals recht aufkommen läßt, sondern daß der gleiche Verlauf selbst bei nicht übermächtiger toxischer Haemolyse einfach durch ein vorzeitiges Erschlaffen und schließliches Versagen der Regenerationsfähigkeit des Markgewebes bedingt ist.

Ob es künftig möglich sein wird, solche Formen von aplastischer echter Perniziosa klinisch und histologisch mit Sicherheit zu diagnostizieren, weiß ich heute noch nicht. Aber das eine glaube ich wohl sagen zu dürfen, daß sie gewiß nicht identisch sein werden mit dem oben beschriebenen Typus (Z.); denn bei diesem ist meiner Überzeugung nach die mangelhafte Markreaktion nicht in einer individuell mangelhaften Reaktionsfähigkeit des Markes, sondern in der Eigenart der Krankheitsschädlichkeit, in der Pathogenese der Krankheit selbst begründet.

*

Damit schließe ich die Besprechung des großen Gebietes der haemolytischen Anaemien ab und möchte nur den Wunsch hegen, daß meine Darstellung trotz ihrer mir selbst beinahe ungebührlich erscheinenden Länge doch gelesen und beachtet werden und daß es ihr gegönnt sein möge, doch wenigstens einigermaßen klärend und auch befruchtend auf die weitere Durchforschung dieses Gebietes zu wirken. Vielleicht sind wir dann in nicht mehr zu ferner Zeit imstande endgültigere Auffassungen vorzutragen, als es uns heute möglich ist!

Milztumoren mit Anaemie.

43. Vorlesung.

(Die sogenannte Banti'sche Krankheit. — Eigene Beobachtungen zur Diagnostik von Milztumoren mit begleitender Anaemie.)

Nach der schweren Kost der letzten Vorlesungen wenden wir uns nun, meine Herren, minder komplizierten Kapiteln der Lehre von den anaemischen Zuständen zu, und da wir jetzt nicht mehr so viele theoretische und grundsätzliche Schwierigkeiten zu überwältigen haben, hoffe ich mich hier einer gewissen Kürze befleißen zu können, wenn ich es immerhin auch jetzt nicht werde unterlassen können, Sie mit einer ganzen Reihe von Krankheitsgeschichten zu behelligen — wie es mir eben in der Sachlage begründet zu sein scheint.

Ich möchte da zuerst ein Kapitel herausgreifen, das in seiner Verworrenheit und Unaufgeklärtheit noch recht sehr an die Verhältnisse bei den haemolytischen Anaemien erinnert und zumeist eine wahre Plage für den Kliniker darstellt: das Kapitel der Anaemien, welche klinisch durch einen das Bild beherrschenden Milztumor gekennzeichnet sind.

Dem Namen «Anaemia splenica» begegnen Sie einen jeden Augenblick, aber niemand weiß, wenn er ehrlich sein will, mit diesem Namen einen bestimmten Begriff zu verbinden. Er ist also, wie ich auch schon früher erwähnt habe, ein reiner Verlegenheits-Sammelname, welcher über die Unklarheit der Grundkrankheit hinwegzutäuschen und den Schein einer Diagnose zu retten bestimmt ist, wo man eben keine richtige Diagnose

zu stellen vermag. Ich hasse derartige Namen und sie finden in meinem diagnostischen Namenregister keine Aufnahme.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, Ihnen eine Pathologie der Milztumoren zu geben oder Ihnen die Literatur über sogenannte Anaemia splenica vorzutragen; die will ich vielmehr ganz gründlich bei Seite lassen, da sie Ihnen nur ein abschreckendes Bild der Verworrenheit zu bieten vermöchte. Ich will mich vielmehr darauf beschränken, auf jene Fälle einzugehen, bei welchen neben einem Milztumor, der nicht einer sonst wohlcharakterisierten Erkrankungsform angehört, eine ausgesprochene Anaemie klinisch als wesentliches Symptom in die Erscheinung tritt.

Es fallen also für die folgende Besprechung vor allem jene Erkrankungen ausnahmslos weg, welche einen Milztumor infolge hyperplastischer Wucherung eines der leukoblastischen Gewebsapparate aufweisen, also die Myelomatosen oder Myelosen mit leukaemischem, subleukaemischem und aleukaemischem Befunde und ebensogut die haematologisch gleichwertigen Lymphomatosen. Auch bei diesen Erkrankungen kann Anaemie als Begleitsymptom auftreten und sogar eine beherrschende Rolle im klinischen Bilde spielen — hier aber habe ich mit ihnen nichts zu tun, weil sie ihrem Wesen nach einer anderen Krankheitsgruppe angehören. Das gleiche gilt von den die Milz mitbetreffenden Granulomatosen des lymphatischen Systemes, zu welchen meiner Meinung nach auch die Splenomegalien des sogenannten Typus Gaucher gehören; von ihnen war übrigens schon früher in Kürze die Rede. Weiterhin gehören nicht hieher die Milztumoren bei und nach Malaria und bei Kala-Azar, auch wenn gleichzeitig Anaemie bestehen sollte, ebensowenig tuberkulöse und luetische Milzschwellungen. Alle diese Erkrankungen werden hier nur soweit erörtert werden, als es für die Sicherung der Differenzialdiagnose notwendig ist, da sie auch noch später im 3. Teile der Vorlesungen an geeigneter Stelle Berücksichtigung finden sollen. — Einzelne andere Erkrankungsformen, bei denen Anaemie und Milztumor die herrschenden klinischen Erscheinungen darstellen, sind weiterhin bereits im Vorausgehenden abgehandelt worden; ich erinnere an die Fälle von haemolytischem Ikterus und die Mehrzahl der Fälle des «Typus S.», welche sich durch eine hervorragende Schwellung der Milz ausgezeichnet haben; auch sie kommen natürlich hier nicht mehr in Frage.

Das Gebiet der heute zu besprechenden Erkrankungen engt sich also bedeutend ein und es bleiben uns nur Fälle übrig, deren Ätiologie unklar und deren Pathogenese meistenteils hypothetisch ist. Das ist sehr natürlich, da wir einerseits die Funktion der Milz noch so wenig kennen, und andererseits auch ihr histologischer Aufbau nur zum Teile in seinem Wesen und seiner Bedeutung geklärt erscheint. Wir wissen nur, daß die Milzfollikel einen förmlich sekundär in ein vorher rein myeloides Zellbildungsystem eingewachsenen Bestandteil des lymphadenoiden Gewebes darstellen, haben aber gar keine klare Vorstellung von dem Wesen der eigenartigen Zellelemente des Pulpagewebes beim Erwachsenen.

Die embryonale myeloide Zellbildungsfunktion ist schon am Ende der fötalen Lebensperiode geschwunden; später finden sich normalerweise gar keine Andeutungen einer Blutzellenbildung in der Milzpulpa mehr, es sei denn, daß man das von einigen Autoren behauptete Vorkommen vereinzelter Myelozyten mit Gewalt in diesem Sinne deuten wollte. Alle klinischen und experimentellen Erfahrungen haben ja auch ergeben, daß der normalen Milz eine Bedeutung für die Blutbildung nicht zukomme, abgesehen von der jedenfalls auch seitens der Milzfollikel wie von anderen lymphatischen Apparaten aus erfolgenden Lieferung von Lymphozyten. Bei dem wiederholt anatomisch sichergestellten vollkommenen Mangel der Milz (und dem Mangel von Nebenmilzen) war eine Gesundheitstörung, welche auf den Milzmangel hätte bezogen werden können, nicht vorhanden gewesen, und ebenso wird im allgemeinen die Milzexstirpation sowohl von Versuchstieren als von Menschen, von etwaigen unmittelbaren oder mittelbaren Operationsfolgen abgesehen, ohne Dauerschädigung gut vertragen. Es kommt öfters zu einer regionären Lymphdrüsenschwellung und zu einer relativen und absoluten Vermehrung der Lymphozyten, auch wohl öfters zu einer Vermehrung der eosinophilen Zellen nach einem solchen Eingriff, diese Veränderungen aber sind weder regelmäßig noch dauernd.

Nach ihrem Aufbau und nach verschiedenen klinischen Erfahrungen, deren schon bei Besprechung der haemolytischen Anaemien wiederholt Erwähnung getan wurde, scheint eine der im übrigen unklaren Aufgaben der Milzpulpa der Abbau zelliger Elemente des Blutes, insonderheit der Erythrozyten zu sein, in der Art, daß in ihr die Stromata zur Auflösung ge-

bracht werden, währenddem das Haemoglobin wahrscheinlich in einer bereits chemisch veränderten Form durch die Milzvene dem Pfortaderkreislauf und der Leber zugeführt wird, um in diesem Organe seinen weiteren Abbau zu erfahren. — Ob dabei oder daneben auch eine entgiftende Funktion der Milzpulpa besteht, und auf welche Stoffe sich eine solche etwa beziehen könnte, ist noch eine vollkommen offene Frage.

Von pathologischen Funktionen der Milzpulpa ist uns eigentlich auch wieder nur eine histogenetische ausreichend bekannt: die myeloide Zellbildung in ihr unter verschiedenen krankhaften Verhältnissen. Es handelt sich da ohne Zweifel wohl um das Wiedererwachen einer normalen Tätigkeit des embryonalen Milzpulpagewebes, das diese Potenz niemals vollkommen eingebüßt hat. Ob hiebei die Gefäßwandzellen, oder andere, spezifische Milzpulpaelemente der Ausgangspunkt der myeloiden Zellbildung sind, ist noch immer unklar geblieben. Es ist das auch eine sehr schwer zu lösende Frage, weil eben die Milzpulpa der Hauptsache nach, vom Stützgewebe abgesehen, aus Bluträumen und deren Wandungen besteht. Meines Erachtens ist diese Frage auch kaum eines Streites wert, da es wohl keinem Zweifel unterliegen dürfte, daß die spezifischen Milzpulpazellen, soferne sie nicht direkt Kapillarwandzellen sind, doch nichts anderes als Abkömmlinge dieser darstellen und es also im Prinzipe gleichgültig ist, ob die unter krankhaften Verhältnissen eine so große Rolle spielende myeloide Zellbildung der Milzpulpa direkt von Kapillarwandzellen herstammt oder von Abkömmlingen dieser, welche nur bereits außerhalb des Verbandes der Gefäßwand liegen.

Daß in der Milz schließlich auch vermehrungsfähige, durch den Blutstrom eingeschleppte und hier abgelagerte Zellelemente zur Proliferation kommen können, ist gewiß nicht ausgeschlossen. Aber ich möchte in Übereinstimmung mit der weitaus überwiegenden Mehrzahl aller Haematologen und Histologen die Überzeugung aussprechen, daß es sich hiebei höchstens um klinisch und pathologisch belanglose Ausnahmen, nicht aber um etwas Regelmäßiges und Bedeutungsvolles handeln könne. Die ganz enorme myeloide Zellbildung der Milzpulpa etwa bei der myeloiden Leukaemie und den ihrer Gruppe zugehörigen Erkrankungen oder bei längerdauernden Infektionskrankheiten und bei schweren Anaemien auf derartige Einschleppung vermehrungsfähiger myeloider Zellen, auf eine Kolonisation

der Milz zurückführen zu wollen, erscheint mir in nichts begründet und mit Rücksicht auf die in allen möglichen sonstigen Geweben bezüglich der krankhaften myeloiden Zellbildung gemachten Erfahrungen durchaus unzulässig. — Von den durch myeloide Metaplasie bedingten und von den sie bedingenden Krankheitsvorgängen soll hier weiter nicht die Rede sein.

Die sogenannte Banti'sche Krankheit.

Außer der myeloiden Metaplasie der Milzpulpa kennen wir keine krankhafte Funktionsäußerung dieses Gewebes mit voller Sicherheit; da bleibt also den Hypothesen Tür und Tor geöffnet.

Eine dieser Hypothesen geht dahin, daß die Milzpulpa selbst infolge krankhafter Veränderungen Giftstoffe liefert, welche imstande sind, sekundär anderweitige Organ- und Gewebeschädigungen herbeizuführen, so zunächst in der Leber, in welche ja diese angenommenen Giftstoffe auf dem Wege durch die Milzvene und Pfortader zunächst gelangen müßten, dann weiterhin im Blutbildungsystem und schließlich vielleicht auch anderwärts im Organismus als allgemeine Protoplasmagifte. — Diesen Gedankengang hat, abgesehen von früheren, nicht weiter systematisch verfolgten einzelnen Versuchen, zuerst Banti entwickelt, und ihm ist die Aufstellung eines eigenen Krankheitsbildes zu danken, welches auf primäre gewebliche Veränderungen (Fibroadenie) in der Milzpulpa und auf die Giftwirkung gewisser von dem krankhaft veränderten Gewebe gelieferter Stoffe auf Leber und Blutbildungsystem zurückzuführen sei.

Es gibt nun wirklich gar nicht so selten Krankheitsbilder, bei welchen die klinischen Erscheinungen einer Banti'schen Krankheit, d. h. also ein Milztumor, eine gewisse Anaemie und in späteren Stadien eine Vergrößerung der Leber, schließlich eine Schrumpfung dieser und Aszites in verschiedener Gruppierung beobachtet werden, und deren Entstehung dem Kliniker mehr oder weniger unklar ist. Die natürliche Folge davon war, daß alle diese Fälle, sobald Bantis Krankheitsbild bekannt geworden war, ohneweiters oder wenigstens vielfach ohne die erforderliche strenge Kritik einfach als Banti'sche Krankheit bezeichnet wurden. Da natürlich nicht alles genau zu dem

stimmte, was Banti angegeben hatte, wurde die Symptomatologie seiner Krankheit vervollständigt und «erweitert», es wurden neue «Kardinalsymptome» entdeckt und schließlich fanden sich auch Fälle, welche klinisch dem neuen Morbus zugezählt wurden, aber doch aller Wahrscheinlichkeit nach oder sogar mit Sicherheit eine bestimmte, bekannte Ätiologie aufwiesen, etwa vorausgegangene Lues oder Malaria. Jetzt hieß es also, die Banti'sche Krankheit könne sich auch auf malarischer oder luetischer, namentlich hereditär-luetischer Basis entwickeln.

Sie sehen, meine Herren, daß mit allen diesen «Erweiterungen» und «Ergänzungen» des ursprünglich von Banti gegebenen Bildes seine Eigenart unfehlbar verloren gehen mußte — daß die Bezeichnung «Banti'sche Krankheit» zu einem Sammelnamen offenkundig verschiedenartiger, nur in ihrer äußeren Erscheinungsform einigermaßen ähnlich aussehender Krankheitsbilder herabsinken mußte, welcher jedem bequem lag, der sich bei einem unklaren Falle nicht weiter den Kopf zerbrechen wollte oder nicht sagen mochte, er könne den Fall nicht definieren. In solchen Fällen ist ja ein wohlklingender Name ein außerordentlich gern gesehener Notbehelf, mag ihm der begriffliche Inhalt auch noch so sehr fehlen.

Mangels eines eigenen Beobachtungsmateriales habe ich in der Diagnose «Banti'sche Krankheit» in voller Erkenntnis der eben angeführten Tatsachen wirklich jahrelang nichts anderes als eine solche Verlegenheitsbezeichnung gesehen und ich habe sie in gleicher Weise grundsätzlich gehaßt und gemieden wie etwa die Diagnose «Pseudoleukaemie».

Es scheint mir aber doch, daß ich hierin über das Ziel hinausgeschossen habe, wenn auch in berechtigtem Unmut über eine vielfach geübte und mir in der Seele verhaßte Scheindiagnostik. Banti selbst ist an dieser mißbräuchlichen Verwendung seines Namens gewiß vollkommen unschuldig und ich glaube, er hat selbst am meisten unter ihr gelitten. Ich verfüge, wie gesagt, über kein eigenes Beobachtungsmaterial von Fällen, die ich selbst als Banti'sche Krankheit zu bezeichnen vermöchte; ich habe diese Diagnose bisher noch niemals gestellt. Deshalb wäre es mir bei dem in der Literatur herrschenden Wirrwarr einfach unmöglich, Ihnen zu sagen, was unter der Banti'schen Krankheit zu ver-

stehen sei, wenn nicht B a n t i selbst im Jahre 1910*), also 16 Jahre, nachdem er zuerst**) diesen Symptomenkomplex beschrieben hat, neuerlich klar auseinandergesetzt hätte, was er sich unter der seinen Namen tragenden Krankheit vorstellt. — Meine folgenden Mitteilungen beziehen sich deshalb ausschließlich auf diese Arbeit und folgen ihr möglichst sinngetreu.

B a n t i hat eine Anzahl von Fällen aus der ätiologisch unklaren Gruppe kryptogenetischer Splenomegalien herausgehoben, welche sich durch einen gleichartigen, sehr chronischen Verlauf auszeichnen, in dessen weitaus größerer Hälfte der Milztumor im Vereine mit einer verschiedengradigen, manchmal geringfügigen Anaemie und mit bemerkenswert starker Hinfälligkeit das Bild allein beherrscht, während in den letzten Stadien eine typische Zirrhose der Leber mit Urobilinurie und schließlich mit Aszites dazutritt.

Ätiologisch kommen gastro-intestinale Störungen, Potus, hereditäre oder erworbene Lues, Malaria, Erkrankungen der Gallenwege und der Leber absolut n i c h t in Betracht; im Gegenteile, es können von vorneherein nur Fälle, bei denen diese ätiologischen Momente a u s z u s c h l i e ß e n sind, für die Diagnose einer Banti'schen Erkrankung in Erwägung gezogen werden. — Die Krankheit ist weder erblich noch familiär, sie betrifft etwas öfter weibliche Individuen und überwiegend das jugendliche Alter von 12 bis zu 35 Jahren.

Aus didaktischen Gründen hat B a n t i die Krankheit in d r e i P e r i o d e n eingeteilt.

Die e r s t e P e r i o d e, welche als die «anaemische» bezeichnet wird, ist gekennzeichnet durch das Bestehen eines schleichend zustandekommenden Milztumors, welcher gewöhnlich nach abwärts bis etwa in die Nabelhorizontale und nach rechts bis annähernd zur Mittellinie reicht und, sobald er einmal diesen Grad erreicht hat, mit ganz geringfügigen Schwankungen annähernd konstant bleibt — und zweitens gekennzeichnet durch das Auftreten einer verschiedengradigen Anaemie. Einmal steht der Milztumor, einmal die Anaemie im Vordergrunde. Im allgemeinen macht die Milzschwellung

*) Fol. haemat., Archiv., Bd. 10, Heft 1. 1910.
**) Zieglers Beiträge. Bd. 24.

höchstens geringe Druckbeschwerden und nur vorübergehend treten Erscheinungen einer Perisplenitis auf; die Milz ist derb, plumprandig, glatt, ihre Form ist erhalten. — Die Anaemie ist in manchen Fällen recht ausgesprochen und beherrscht das Krankheitsbild; dann ist der Haemoglobingehalt auf 50—30% verringert. Die Stärke der Anaemie wechselt, nimmt aber im Laufe der Jahre bis zu der angegebenen Stärke zu. In anderen Fällen tritt die Anaemie erst spät auf, ist und bleibt leicht, der Haemoglobingehalt beträgt 60—70%; mitunter kann hier schließlich doch ein Übergang zu dem schwereren Bilde der ersten Gruppe erfolgen. Bei einer dritten Reihe von Fällen fehlt die Anaemie gänzlich und die Kranken werden nur durch das Gefühl der Hinfälligkeit belästigt. — Besteht Anaemie, so äußert sie sich durch Blässe, Schwäche, Dyspnoe, Herzklopfen, anaemische Geräusche. Mitunter bestehen vorübergehend leichte Fieberzustände, mitunter auch unregelmäßige, starke Temperatursteigerungen, durch Frostgefühl eingeleitet. Dabei fehlen konstant Magen-Darmsymptome, die Leber ist nicht vergrößert, weist keinerlei funktionelle Störungen auf, es besteht auch keine Pfortaderstauung. Der Harn ist völlig normal, auch Urobilin fehlt. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert. Bei schwerer Anaemie kommen mitunter, aber selten, Haut- und Schleimhautblutungen geringer Stärke vor.

Die Dauer dieser ersten Periode beträgt im allgemeinen 3—5 Jahre, kann aber auch 12 Jahre erreichen.

Sie geht ganz allmählich und unscharf in die zweite Periode über, welche Funktionstörungen der Leber beherrschen: Die Leber wird vergrößert, ist dabei glatt und nicht schmerzhaft, der Harn wird spärlicher und enthält Urobilin. Ikterus besteht nicht, doch kann eine schmutziggelbliche Verfärbung der Haut und der Bindehaut eintreten. Die Stühle sind normal gefärbt, mitunter treten jetzt auch Durchfälle auf und es kommt zur Bildung von Haemorrhoiden. Die Anaemie kann stärker werden, die Milz aber bleibt im wesentlichen unverändert. — Die Dauer dieser Periode, welche Banti ursprünglich mit 1—1½ Jahren angab, ist jedenfalls länger, nicht gut zu bestimmen. Ihr Eintreten kann nur durch sorgfältige Überwachung der Leber und des Harns (Urobilinurie) oder eventuell durch Probepunktionen der Leber und histologische Untersuchung des aspirierten Gewebes sichergestellt werden.

Sie geht eben so allmählich in die dritte Periode über, welche durch die Erscheinungen der Leberschrumpfung und des Aszites beherrscht wird. Es besteht auch jetzt kein eigentlicher Ikterus; mitunter kommt es zu stärkeren Blutungen aus dem Magen-Darmtrakte, welche auch direkt zum Tode führen können. Das dritte Stadium entspricht also völlig dem Endstadium einer atrophischen Leberzirrhose und endigt wie diese tödlich. — Seine Dauer beträgt 1 Jahr und länger.

Therapeutisch gibt es nur ein Verfahren, das überhaupt irgend einen Einfluß auf die Erkrankung ausübt, die rechtzeitig ausgeführte Splenektomie. Diese bewirkt, wenn sie überstanden wird, in der ersten Krankheitsperiode überhaupt vollständige Heilung; auch in der zweiten Periode ist der Erfolg einer Heilung gleichzusetzen, weil die Zirrhose von dem Augenblicke der Milzexstirpation nicht mehr fortschreitet; selbst in der dritten Periode ist noch ein derartiger Erfolg möglich, doch ist die Gefahr der Operation hier schon sehr groß. Die Sterblichkeit betrug bei insgesamt 36 Operationen 16 Fälle, also 44.4%; bei den in der ersten Krankheitsperiode Operierten aber nur 25%, bei den Operationen der zweiten Periode 40%, bei jenen der dritten Periode hingegen 60%. Einmal wurde eine Splenopexie mit heilendem Erfolge gemacht. — Die Heilungen sind dauernd; es liegen Beobachtungen von 5 bis zu 15 Jahren nach der Operation vor.

Die sichere Heilwirkung der Splenektomie ist abgesehen von dem primären Auftreten der Milzschwellung das wichtigste Argument, welches Banti dafür geltend macht, daß in der Milz die ganze Krankheitsquelle zu suchen sei: in ihr entstehen Gifte, welche die übrigen Krankheitserscheinungen hervorrufen. Die Anaemie ist nicht durch gesteigerten Erythrozytenzerfall zu erklären, denn es fehlt Erythrozyten-Phagozytose in der Milz, es fehlt jede Haemosiderose und vor dem Auftreten der Leberveränderungen auch die Urobilinurie. Banti nimmt sonach an, daß es sich um eine Herabsetzung der Haemoglobinbildung und um eine Retention der im Markgewebe gebildeten Erythrozyten daselbst handle, da auch eine Unterproduktion von Erythrozyten im Knochenmarke abzulehnen ist. Denn das Knochenmark ist auch in den Diaphysen der

Röhrenknochen rotes, funktionierendes Zellmark von normalen Charakteren.

Die anatomischen Veränderungen in der Leber sind von der Wirkung der in der Milz erzeugten Giftstoffe abhängig, also sekundär. Sie treten erst sehr spät auf. Bei den in der ersten Krankheitsphase durchgeführten Splenektomien konnte die Leber vom Chirurgen durch den Augenschein als bezüglich Größe, Form, Farbe, Konsistenz und Glätte der Oberfläche vollkommen normal sichergestellt werden; in 2 Fällen konnte in dieser Phase auch durch histologische Untersuchung das vollkommene Fehlen einer zirrhotischen Veränderung nachgewiesen werden. Die Lebererkrankung geht von einer Endophlebitis der intrahepatalen Pfortaderäste aus, welche ihrerseits wieder nur die Fortsetzung eines gleichen Prozesses ist, der schon früher in der Milzvene und im Pfortaderstamme von der Einmündung der Milzvene an aufgetreten war, also überall dort, wo die Milztoxine ihren Weg nehmen. — Im Anschlusse an die intrahepatale sklerosierende Pylephlebitis entwickeln sich zunächst kleine periportale Bindegewebsherde, welche sich allmählich an der Peripherie der Azini ausbreiten, und so entsteht schließlich durch ihr Zusammenfließen eine typische ringförmige Zirrhose, welche anatomisch absolut dem Bilde der als alkoholisch bezeichneten atrophierenden Leberzirrhose gleicht, nur viel langsamer entsteht. Niemals sind cholangitische oder pericholangitische Veränderungen vorhanden wie beim acholurischen splenomegalischen Ikterus von Gilbert und Lereboullet.

Die Milz endlich weist folgende anatomischen Charaktere auf: Sie ist stark vergrößert, wiegt selten weniger als 1 kg, mitunter aber auch 2—3 kg. Oftmals besteht eine Verdickung der Milzkapsel und sind perisplenitische Verwachsungen vorhanden. Das Parenchym ist fest und rot, in ihm sind Follikel und Trabekel als weißliche Knötchen sichtbar. Die histologischen Veränderungen sind in allen drei Krankheitsperioden gleichartig, nur graduell verschieden; sie haben ihren Hauptsitz im Retikulum der Pulpa, und zwar hauptsächlich periarteriell in der unmittelbaren Umgebung der pinselförmig verzweigten Endteile der zu den Follikeln führenden Arterienäste. Das Retikulum wird verdickt, seine Maschen werden enger, es behält aber seine retikuläre Struktur bei

und sklerosiert allmählich, ohne daß in früheren Stadien ein Granulationsgewebe aufträte. Die Veränderungen sind gleichmäßig auf die Pulpa des ganzen Organes verteilt, immer in der Nähe der Follikel am stärksten entwickelt, diese selbst sind aber immer nur vereinzelt vom Prozesse mitbetroffen. Jederzeit findet man die verschiedensten Entwicklungstadien dieser sogenannten Fibroadenie im Organe nebeneinander. Die Trabekel sind nicht verändert. Die venösen Milzsinus sind nicht erweitert, selbst im zirrhotischen Spätstadium nicht. Es besteht auch selbst in diesem keine passive Hyperaemie, im strikten Gegensatze zum Verhalten bei der Laënnec'schen Zirrhose, bei welch' letzterer andererseits die ausgebreitete und vollkommen gleichmäßige Fibroadenie und die Follikelsklerose fehlt.

So grenzt sich die Banti'sche Krankheit gegenüber allen etwa ähnlichen und differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Krankheitsbildern gut ab, insbesondere gegenüber der gewöhnlichen alkoholischen Leberzirrhose, mit welcher sie die meisten Autoren in Zusammenhang bringen möchten.

Bezüglich der Ätiologie haben auch alle bakteriologischen Untersuchungen des Blutes, der exstirpierten Milzen und der übrigen Organe stets ein negatives Ergebnis geliefert, ebenso alle Tierversuche; sie bleibt vollkommen unklar, Banti selbst denkt aber an eine infektiöse Schädlichkeit.

Was nun endlich die Blutveränderungen betrifft, so wurden von den Bantis Schilderung zugrunde liegenden 50 Fällen nur 11 wiederholt haematologisch untersucht. Das Ergebnis der Blutuntersuchungen läßt sich in folgender Weise zusammenfassen. Die Erythrozytenzahl ist normal oder wenig herabgesetzt; niedrigste Zahl 3,400.000. Der Haemoglobingehalt ist immer etwas herabgesetzt, Maximum 90%, Minimum 35% (Fleischl). Der Färbeindex ist ausnahmsweise normal, sonst immer etwas herabgesetzt. Die Leukozytenzahl ist in der Mehrzahl der Fälle abnorm niedrig, kann aber auch während der ganzen Krankheitsdauer oder während eines Teiles normal sein; niemals übersteigt sie 10.000; der niedrigste Wert war 1800, der höchste 9800. Ist die Gesamtzahl niedrig, so sind hieran gewöhnlich Neutrophile und Lymphozyten gleichzeitig beteiligt; eine relative Lymphozytose ist nur in einer Minderzahl, eine absolute

niemals beobachtet worden. Die Eosinophilen schwanken außerordentlich, verhalten sich aber bei dem gleichen Falle annähernd gleich; bei 2 Fällen wurde eine ganz bedeutende Vermehrung beobachtet. Die großen Einkernigen sind prozentisch niemals vermindert, oft vermehrt, ihre absoluten Werte meist annähernd normal, nur ausnahmsweise vermindert oder vermehrt. Myelozyten fehlen stets. An den Erythrozyten findet sich nur bei starker Anaemie Poikilozytose und Anisozytose ohne Extreme, nur sehr selten Polychromasie bezw. postvital färbbare Granulierung. Kernhaltige Erythrozyten fehlen stets.

*

Das ist im wesentlichen der Inhalt der autoritativen Schilderung, welche Banti neuestens selbst von der nach ihm benannten Krankheit gibt.

Ich zögere nicht, anzuerkennen, daß dieses Bild, die volle Richtigkeit aller tatsächlichen Befunde vorausgesetzt, an welcher zu zweifeln keinerlei Grund vorliegt, etwas Eigenartiges an sich hat — aber gesehen habe ich es noch nicht. Und von dem, was heute, Gott sei's geklagt, unter der Flagge Bantis an Milztumoren in der Welt herumsegelt, ist gewiß nur ein ganz verschwindender Teil imstande, diesen Kriterien zu entsprechen.

Eine klinische Diagnose auf Morbus Banti kann nach dem Ganzen vor erfolgter Milzexstirpation überhaupt nicht mit voller Sicherheit gestellt werden. Sie muß, da keines der angegebenen klinischen Zeichen pathognomonisch ist, eine auf dem Wege der Ausschließung aller sonst etwa in Betracht kommenden Krankheitszustände gestellte Vermutungs- oder im besten Falle Wahrscheinlichkeitsdiagnose bleiben. Erst die Biopsie im Vereine mit der histologischen Untersuchung des entfernten Milztumors oder die Autopsie vermag die Diagnose zu sichern. Wir sind daher jenen Patienten gegenüber, bei welchen wir mit vollem Rechte und unter strengster Kritik an Banti'sche Krankheit denken müßten, in einer schwierigen Lage. Halten wir die Diagnose für wahrscheinlich, so müssen wir ihnen zur Splenektomie raten; fragen sie uns aber, ob sie dafür, daß sie ein Risiko von mindestens 25% Lebensgefahr auf sich nehmen, nach gelungener Opera-

tion gewiß geheilt sein werden, so müssen wir sagen: «Ja, vorausgesetzt, daß meine Diagnose richtig ist, was ich zwar glaube, aber nicht sicher weiß.» — Daß sich sehr viele Kranke auf eine solche ehrliche Auskunft hin nicht zur Operation entschließen werden, auch wenn Sie unmenschlich genug sind zu sagen, daß die Krankheit ohne Operation aller Voraussicht nach zum Tode führen müsse, ist mir durchaus begreiflich.

*

In jedem Falle ist also die Banti'sche Krankheit aus der Reihe der haemolytischen Anaemien mit voller Sicherheit auszuscheiden. Immerhin aber bringt Banti selbst die nach ihm benannte Erkrankung in Beziehung zu einer eigenen Art von «splenischer Anaemie», von welcher er 2 Fälle beobachtete. Die Kranken bekamen ohne erkennbare Ursache beträchtliche Milzschwellungen mit fortschreitender Anaemie, an welcher sie nach Verlauf von 4—6 Jahren starben. Ein Fall kam zur Sektion. Es fand sich in der Milz das typische Bild der Banti'schen Krankheit, in der Leber aber keine Zirrhose. Banti meint, daß es sich da um Formen der Erkrankung mit außergewöhnlich starker anaemisierender Wirkung handle, so daß der Tod schon in der ersten Krankheitsperiode vor der Entwicklung zirrhotischer Veränderungen infolge der Anaemie eintrete. Möglicherweise aber sei die Verschiedenheit der Giftwirkung trotz der gleichen Milzveränderung durch ätiologische Verschiedenheit der Prozesse bedingt, etwa so, wie z. B. eine eitrige Meningitis durch verschiedene Bakterien hervorgerufen werden könne. Auch diese Art von splenischer Anaemie Bantis würde man also nur post mortem nach dem Ergebnis der Autopsie zu diagnostizieren vermögen.

Eigene Beobachtungen zur Diagnostik von Milztumoren mit begleitender Anaemie.

Diese letztangeführten Beobachtungen von Banti führen uns schon wieder in vollkommenes Dunkel zurück: und dessen gibt es auf dem Gebiete der mit Anaemie einhergehenden Milztumoren noch mehr als genug. Ich habe davon eine ganze Reihe hochinteressanter Beispiele gesehen, von denen ich Ihnen im folgenden einzelnes mitteilen möchte, weil

es mir, wie ich glaube, in ein paar Fällen gelungen ist, insoweit als es klinisch überhaupt möglich ist, Klarheit in die Sache zu bringen; denn Autopsien fehlen mir leider.

Zunächst möchte ich Ihnen über einen Fall berichten, welcher wohl ganz gewiß von den meisten Beobachtern ohneweiters als Banti'sche Krankheit bezeichnet worden wäre, und von dem man jedenfalls leicht sagen könnte, er gehöre zu den letztangeführten Fällen Bantis, welche seiner Krankheit mindestens außerordentlich nahe stehen. Ich will dem Kinde aber lieber vorläufig keinen Namen geben und den Fall nur als Beispiel einer kryptogenetischen Anaemie mit Milztumor anführen, um Ihnen die diagnostischen Schwierigkeiten in solchen Fällen vor Augen zu führen.

Es handelt sich um eine verheiratete Dame, welche ich im Alter von 56 Jahren am 8-XI-1907 zum ersten Male in meiner Ordination sah. Kurz vorher war sie von einem sehr tüchtigen hiesigen Internisten untersucht worden, und dieser hatte ihrem Manne eine sehr kurz befristete letale Prognose mitgeteilt. Im Schrecken darüber wandte er sich nun über Rat seines Hausarztes an mich.

Die Anamnese ergab im wesentlichen folgendes: Die Frau war früher stets vollkommen gesund gewesen; es liegen weder für Malaria noch für Lues irgendwelche Anhaltspunkte vor; sie hat erwachsene, gesunde Kinder. Vor 5 Jahren trat sie ins Klimakterium. Sie hatte damals starke Blutungen, welche zu großer Schwäche und Blässe führten.

Als aber die Blutungen aufhörten, erholte sie sich rasch und vollkommen und sah seither wieder normal aus. Nur fühlte sie etwa schon seit jener Zeit her im Unterleib einen gewissen Druck und ein Drängen nach unten. Keine Abmagerung. Seit etwas mehr als 2 Jahren besteht eine Neigung zu kleinen Hautblutungen, die teils kutan, teils subkutan waren und immer auf leichtesten Druck, z. B. durch die Kleider entstanden. Sie waren aber niemals irgendwie nennenswert, es traten nie Nasen-, Lungen-, Magendarmtrakt-, Harnwege- oder Genitalblutungen auf. Von seiten der Augen bestehen und bestanden keine Beschwerden. Seit etwa 1 Jahre hat sie öfters Ohrensausen und leichten Schwindel. Kein auffälliger Kopfschmerz, nur öfters Kopfdruck. — Seit Februar 1907 haben sich ihre Beschwerden gesteigert. Es trat öfters nach dem Essen ein Druckgefühl in der Magengegend auf, häufig ein lästiges Ziehen im Bauche nach abwärts, Kreuzschmerzen, Beschwerden beim Bücken. Seit dem späteren Frühjahr ist die Patientin auffällig blässer geworden, bekommt beim Stiegensteigen Herzklopfen und kurzen Atem. Sonst keine Beschwerden.

Die Untersuchung zeigt eine große, stark gebaute, recht gut genährte Frau. Ausgesprochene, allgemeine fahle Blässe ohne deutlich gelbliche Tönung. In der Haut finden sich an mehreren Stellen, besonders am Halse, an den Schultern, an den Mammae streifig angeordnet kleinste flohstichartige kutane und einzelne bis hellergroße subkutane Blutungen. Die lymphatischen Apparate sind nirgends geschwellt, das Brustbein ist nicht schmerzhaft. An Lunge und Herz negativer Befund. Keine akzidentellen Herzgeräusche. Das Abdomen ist namentlich linkerseits aufgetrieben, und dort findet sich ein großer Milztumor,

dessen Pol in Nabelhöhe steht, während der innere Rand sich 3½—4 Querfinger links von der Mittellinie hält. Die Milz ist sehr beweglich, derb, nicht schmerzhaft. Sonst ist nur die Leber anscheinend geringfügig vergrößert, es besteht aber zugleich auch eine beiderseitige Nephroptose. Im Harne nichts Auffälliges. Urobilin nicht notiert. Keine Ödeme.

Im Blute wurde folgender Befund erhoben:

R. = 3,170.000, Hb. (Sahli corr.) = 60%, F.J. = 0.95; W. = 720 im mm³, darunter: Pol. Neutr. + Eos. = 32.56%, Mz. = 0.8%, Gr. E. = 2.33% und Ly. = 64.34%; etwa 10 Nbl. im mm³. —

Die Erythrozyten zeigen deutliche Größenunterschiede, zumeist in mäßigen Grenzen; nur spärlich Mikropoikilozyten, vergrößerte Zellen sind überhaupt kaum zu sehen; dagegen besteht eine deutliche Poikilozytose. Polychromasie ist nur spärlich und in geringem Ausmaße sichtbar, basophile Granulierung überhaupt nicht. Blutplättchen stark vermindert. Die spärlichen Erythroblasten sind ausschließlich Normoblasten mit piknotischem Kern. Pathologische Leukozytenarten fehlen; Eosinophile sehr spärlich.

Das morphologische Blutbild hätte sonach die größten Ähnlichkeiten noch mit einer haemolytischen Anaemie mit mangelhafter Markreaktion geboten, der klinische Befund aber stimmte nicht recht zu dieser Annahme, da es offenkundig war, daß der für eine solche Diagnose viel zu große Milztumor schon mehrere Jahre bestehen mußte. Ich dachte also einerseits an Banti, konnte mich jedoch wegen der extremen Leukopenie und der sonstigen Schwere des anaemischen Bildes nicht zu dieser Diagnose entschließen. Es war mir sonach überhaupt unmöglich, eine bestimmte Grundlage der Krankheit zu diagnostizieren, und ich wußte deshalb auch nicht recht, wie ich die Behandlung anfassen sollte. In dieser Unklarheit gab ich der Kranken zunächst den Rat, einen Versuch mit ein paar Röntgenbestrahlungen der Milz und des Knochensystemes zu machen, welcher auch Mitte November 1907 unternommen wurde.

Es wurden 4 Bestrahlungen (zweimal die Milz, je einmal das Brustbein und die Schenkel) mit je 3 H. durchgeführt und ich sah die Kranke darnach am 9-XII. wieder. Der klinische Befund war unverändert, subjektiv fühlte sich Patientin in den letzten Tagen etwas kräftiger. — Blutbefund:

R. = 3,074.000, Hb. (Sahli corr.) = 63%, F.J. = 1.02; W. = 560 im mm³, davon annähernd 50% Pol. Neutr., 2% Eos., 2% Gr. E. und 46% Ly. Morphologischer Befund unverändert, Normoblasten äußerst spärlich.

Nun ging ich zu einer Arsenbehandlung über, indem ich Fowler'sche Lösung, zu gleichen Teilen mit Tct. amara verdünnt, zweimal täglich von 3 bis 10 Tropfen steigend nehmen ließ. Patientin vertrug das Mittel tadellos und fühlte sich besser, kräftiger, heiterer; der Schwindel blieb ganz aus, die Atemnot war gering, der Appetit vortrefflich, das Ohrensausen aber blieb bestehen. Die kleinen Hautblutungen waren durch Wochen ausgeblieben, traten aber anfangs Jänner 1908 entsprechend den obersten Thoraxpartien wieder spärlich auf. — Am 8-I-1908 fand ich ein klinisch unverändertes Bild, im Blute zählte ich:

R. = 2.956.000, Hb. = 61%, F.J. = 1.03, W. = 590 im mm³, davon etwa: Pol. Neutr. + Eos. = 31.1%, Mz. = 0.9%, Gr. E. = 5.7% und Ly. = 62.3%. Morphologischer Befund unverändert, äußerst spärliche Normoblasten. Die Bestrahlungen hatten also sicher nichts genützt, aber die Leukopenie eher noch gesteigert. Damit war also nichts zu erreichen.

Ich ließ nun die Kranke mit den Arsentropfen noch weitersteigen bis zu zweimal täglich 15 Tropfen der Mischung. Bei dieser Dosis aber traten Ende Jänner schlechter Geschmack, Widerwillen gegen Fleisch und Anfang Februar heftige Schmerzen im linken Hypochondrium auf, welche gegen die linke Schulter zu ausstrahlten. Am 7-II. war die Milz deutlich druckschmerzhaft, es war offenbar eine Perisplenitis entstanden, obwohl ich kein Reiben nachweisen konnte; auch bestanden einige Tage hindurch beträchtliche Durchfälle. Ich ließ deshalb das Arsen für wenige Tage ganz aussetzen, um dann von der Dosis von täglich zweimal 10 Tropfen rasch absteigen zu lassen. Während dieser Zeit stellte sich in der rechten Nackengegend und hinter dem Ohr ein Herpes zoster ein. Am 18-II. fand ich eine geringe Arsenmelanose, namentlich an Händen und Bauchhaut, ferner einzelne punktförmige Hautblutungen. Appetit noch gering, Stuhl regelmäßig, keine Knochenschmerzhaftigkeit. Milzpol 1½ Querfinger oberhalb der Nabelhorizontalen, der innere Rand 4 Querfinger links von der Mittellinie. Der untere Leberrand in der verlängerten rechten Mamillarlinie 1—1½ Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Im übrigen nichts verändert. Im Blute:

R. = 3,000.000, Hb. (Sahli corr.) = 67%, FJ. = 1.11; W. = 650, davon: Pol. Neutr. = 31.63%, Eos. und Mz. = je 0.85%, Gr. E. = 8.55% und Ly. = 58.12%. Vereinzelte Normoblasten; morphologisches Bild unverändert.

Ich ließ alle Therapie aussetzen und empfahl nur Ruhe und reichliche Ernährung. Am 10. und 11. März bekam nun die Frau ganz unerwartet heftige Kolikanfälle in der rechten Hälfte des Epigastriums mit Ausstrahlung in die rechte Schulter und gegen das Brustbein. Die Gallenblasengegend war außerordentlich druckschmerzhaft: das typische Bild eines Cholelithiasisanfalles. Die Anfälle wiederholten sich in den nächsten zwei Wochen noch zwei- bis viermal. Kein Ikterus. Dann besserte sich der Zustand rasch und Patientin fühlte sich bald kräftiger als vorher. Am 13-IV. fand ich sie entschieden besser aussehend, aber noch immer deutlich blaß, etwas fahl. Keine Hautblutungen. Nur mehr eine Spur von Melanose. Abdomen aufgetrieben. Die Gegend der Gallenblase und der großen Gallenwege ist noch immer etwas druckempfindlich. Die Milz ist sehr hart, nicht schmerzhaft, ihr Pol 1 Querfinger oberhalb des Nabels, der innere Rand 4½—5 Querfinger links von der Mittellinie; unterer Leberrand in der verlängerten Mamillarlinie 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Im Blutbefunde bedeutende Besserung:

R. = 3,906.000, Hb. (Sahli corr.) = 78%, FJ. = 1.00, W. = 1800, darunter: Pol. Neutr. + Eos. = 50.15%, Plz. = 0.3%, Gr. E. = 4.3% und Ly. = 45.25%. Ganz vereinzelte Normoblasten. Anisozytose und Poikilozytose gewiß nicht geringer als anfangs, eher etwas stärker.

Außer einer sehr vorsichtigen Karlsbader Trinkkur weiterhin keine sonstige Behandlung. — Als ich die Kranke am 9-VI. wieder sah, war die Besserung sehr bedeutend weiter vorgeschritten. Die Kranke sieht geradezu rot aus, von dem fahlen Kolorit ist so gut wie nichts mehr wahrzunehmen. Es besteht noch eine gewisse Schwäche beim Arbeiten und Gehen, Spannung im Oberbauch und mitunter Milzschmerz. Keine Kurzatmigkeit. Klinisch fand ich wieder ein paar kleinste Hautblutungen. Lunge und Herz normal, Leberrand deutlich tieferstehend und in der Gallenblasengegend leicht empfindlich. Milz entschieden kleiner, der Pol mindestens 2—2½ Querfinger oberhalb des Nabels, der innere Rand gut 6 Querfinger auswärts von der Mittellinie; beim Liegen überschreitet der Milzpol den Rippenbogen jetzt nur um 2—3 Querfinger nach unten. Beide

Nieren sind ebenfalls deutlich tastbar — also sehr ausgesprochene allgemeine Enteroptose, derentwegen das Tragen einer Bauchbinde empfohlen wird. Im Blute:

R. = 4,409.000, Hb. (Sahli corr.) = 91%, F.J. = 1.03; W. = 2170, davon: Pol. Neutr. = 49.73%, Eos. = 0.51%, Gr. E. = 3.58% und Ly. = 47.18%. Erbl. nicht zu sehen.

Die Kranke ging jetzt auf das Land, fühlte sich wohl und nährte sich gut. Das ging so bis Mitte Oktober. Da traten Schmerzen im Epigastrium auf, auch Kreuzschmerzen von wechselnder Stärke. Sie merkte auch, daß sie etwas weniger gut aussehe. Am 29-X. fand ich sie sehr gut genährt (Gewicht 83 kg), aber doch etwas weniger rot gefärbt als im Juni. Im Genick ein leichtes Ekzem und zahlreiche kleine Hautblutungen. Die Milz ist zweifellos wieder deutlich größer geworden; der Pol steht 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, fast in Nabelhöhe, der innere Rand nur 4 Querfinger links von der Mittellinie; dabei ist das Organ derb und druckschmerzhaft; kein Reiben. Außerdem ist aber die Gallenblasengegend sehr stark druckempfindlich, viel stärker als die Milz; es dürften auch nach der Beschreibung der Kranken also vorwiegend wieder Gallenkolikschmerzen vorliegen. Im Blute:

R. = 4,018.000, Hb. nur annähernd bestimmt, 80—85%, W. = 1600, davon: Pol. Neutr. + Eos. = 36.55%, Mz. = 0.38%, Gr. E. = 6.90% und Ly. = 55.17%. Erbl. nicht gefunden.

Ich verordnete wieder Arsentropfen, aber zunächst nur bis zu zweimal täglich 10 Tropfen der Mischung, was tadellos vertragen wird. Die Schmerzen im Epigastrium sind in wenigen Tagen vorüber; die Kranke fühlt sich dann nur matt, schläft etwas schlecht und bekommt bei Stiegensteigen leicht Herzklopfen und Kurzatmigkeit. Als ich die Kranke am 21-XII. wieder sah, waren Milz und Leber nicht schmerzhaft, die Milz annähernd gleich groß wie Ende Oktober, es war eine Spur von Ödem an den unteren Extremitäten vorhanden, an der oberen Thoraxapertur einzelne kleinste Hautblutungen. Blutbefund:

R. = 4,374.000, Hb. (Sahli corr.) = 82%, F.J. = 0.93; W. = 1410, davon: Pol. Neutr. + Eos. = 33.86%, Mz. = 0.79%, Gr. E. = 7.09% und Ly. = 58.26%. Erbl. nicht gesehen. Morphologisch keine Änderung im Befunde. — Trotz der früher schon erwiesenen Empfindlichkeit gegen größere Arsendosen ließ ich die Kranke doch noch bis auf zweimal täglich 15 Tropfen der Mischung steigen, hatte aber den gleichen Mißerfolg wie früher: sehr schlechten Geschmack im Munde, völlige Appetitlosigkeit und infolge dessen etwas Gewichtsverlust. Seit 18-I-1909 wurde kein Arsen mehr genommen, der schlechte Geschmack dauerte aber fort. Gegen Ende Februar traten stechende Schmerzen in der Lebergegend beim Atmen, Husten und Bewegen auf.

Am 27-II. fand ich die Kranke bis auf die erwähnten, schon in Besserung begriffenen Beschwerden ziemlich gut. Keine Hautblutungen. Die Leber weit außen deutlich schmerzhaft (Schnürlappen mit Perihepatitis), weiter innen aber nicht; der Milzpol spurweise ober Nabelhöhe, der innere Rand handbreit auswärts der Mittellinie. Keine Ödeme mehr. Im Blute:

R. = 4,540.000, Hb. (Sahli corr.) = 87%, F.J. = 0.96; W. = 3000, davon: Pol. Neutr. = 58.19%, Eos. = 1.45%, Mz. = 0.73%, Gr. E. = 5.45% und Ly. = 34.18%.

Patientin bleibt von jetzt ab außer Dunstumschlägen ohne Therapie. Ganz allmählich entwickeln sich in der Folgezeit neue abdominale Beschwerden: Es besteht ein Drang nach unten, Schmerzen in der Milzgegend beim tiefen Atmen

und Schmerzen im ganzen Bauche bei Hustenstößen, so daß Patientin sich hiebei immer den Bauch halten muß; außerdem Schmerzen während und nach dem Stuhlgang, lästiges Drängen nach unten; dabei andauernde Appetitlosigkeit. Keine frischen Hautblutungen.

Eine neuerliche Untersuchung am 13-IV-1909 ergibt einen deutlichen Aszites: bei Rückenlage nur geringe Flankendämpfung, beim Stehen aber typische aszitische Dämpfung bis beinahe zum Nabel hinauf, bei Seitenlage in der tiefgelagerten Seite ebenfalls Dämpfung bis nahe zur Mittellinie. Die Flüssigkeit ist prompt beweglich. Zwerchfellhochstand; Lunge und Herz unverändert. Die Leber in der Mittellinie nur undeutlich tastbar, nicht schmerzhaft, dagegen rechts in der Gallenblasengegend stark druckempfindlich. Der Milzpol steht 2 Querfinger oberhalb der Nabelhorizontalen, der innere Milzrand 6 Querfinger links von der Mittellinie. Das Organ ist druckempfindlich; kein Reiben. Im Harn Nukleoalbumin, aber keine nennenswerten Spuren von Serumeiweiß; kein Zucker, aber auch kein Urobilin und kein Urobilinogen (zum ersten Male notiert!). Es besteht nächtlicher Schweiß, offenbar sind also leichte abendliche Temperatursteigerungen vorhanden; gemessen wurde aber nicht. Im Blute:

R. = 4,384.000, Hb. (Sahli corr.) = 94%, FJ. = 1.07; W. = 2470, davon: Pol. Neutr. = 67.72%, Neutr. Myel. = 0.45%, Eos. = 1.2%, Mz. = 0.1%, Gr. E. = 1.8%, Ly. = 27.93%. Keine Erbl. Größenunterschiede und Poikilozytose sind bei den letzten Untersuchungen entschieden geringer als früher, Polychromasie sehr selten, die Blutplättchen immer spärlich.

Etwa eine Woche nach dieser Untersuchung wird l. h. u. in der Pleura eine zunächst schmale Dämpfungszone erkennbar, welche sich rasch vergrößert und am 27-IV. findet sich ein bereits bis zum Schulterblattwinkel hinaufreichendes pleuritisches Exsudat mit allen typischen Charakteren bei geringem Fieber. Nachdem Aspirin und lokale Schmierseifebehandlung nicht den gewünschten Erfolg brachten, das Exsudat vielmehr anstieg, wurde eine Punktion der Pleura gemacht und das seröse Exsudat entleert. Die Kranke ging dann den Sommer über auf das Land und erholte sich ganz erträglich, so daß sie im Herbste schon wieder Spaziergänge unternehmen konnte. Ich sah sie dann den ganzen Winter 1909—1910 nicht mehr, am 30-IV.-1910 aber stellte sie sich wieder vor, prächtig erholt, geradezu rot im Gesichte, gut genährt. Von Zeit zu Zeit treten noch immer kleine Hautblutungen auf, sonst bestehen nur geringe Beschwerden von seiten der Milz, Ziehen nach unten beim Gehen und Stehen. Die klinische Untersuchung ergibt, daß die Pleuritis mit Hinterlassung einer kaum merklichen Schwarte ausgeheilt ist, auch der peritonitische Aszites ist spurlos verschwunden. Milzgröße nicht notiert. Eine Blutuntersuchung am 2-V-1909 ergibt folgenden Befund:

R. = 4,451.000, Hb. (Sahli corr.) = 85%, FJ. = 0.95; W. = 2010. davon: Pol. Neutr. = 50.28%, Eos. = 3.87%, Gr. E. = 2.76% und Ly. = 43.09%. Keine Erbl. Der morphologische Befund wie das letztemal.

Seit 2 Jahren hat sich also das Blutbild gegenüber früher unzweifelhaft bedeutend gebessert und ist, von einem kurzdauernden und nicht bedeutenden Rückfall abgesehen, seit mehr als 1½ Jahren annähernd konstant geblieben, obwohl die Frau inzwischen cholelithiatische Anfälle und eine von Perisplenitis und Perihepatitis ausgehende serofibrinöse Peritonitis und linkseitige exsudative Pleuritis durchgemacht hat. — Seit dieser Erkrankung sind wir übereingekommen, eine medikamentöse Behandlung der Milzschwellung und der Anaemie überhaupt

nicht mehr durchzuführen, da die Anaemie gering ist und das Arsen in den halbwegs größeren Dosen schlecht vertragen und deshalb von der Patientin gefürchtet wird, obwohl es andererseits ganz augenscheinlich die so bedeutende Besserung der Anaemie und des Allgemeinbefindens herbeigeführt hat.

Ich habe die Frau seit dem 2-V-1910 durch 1½ Jahre nicht mehr als Patientin gesehen, ihr Mann teilte mir jedoch im Juli 1911 mit, daß es ihr bis auf Schmerzen in der Gegend des rechten Hypochondriums ganz gut gehe. Am 2. November 1911 suchte mich die Kranke wieder in meiner Ordination auf. Sie klagt jetzt hauptsächlich über Schmerzen im Kreuz, welche seit Mai 1911 in mehreren wochenlang dauernden Attacken auftreten und anfänglich als «Hexenschuß» bezeichnet wurden. Vibrationsmassage brachte eine Besserung, aber keinen vollen Erfolg, und deswegen hauptsächlich kommt die Patientin. — Sie sieht gut, nicht anaemisch aus, ist wohlgenährt. Auf traumatische Einwirkungen hin treten noch immer kleine, punktförmige Hautblutungen und auch subkutane Blutungen auf, wie früher. — Lunge und Herz sind ohne wesentlichen Befund. Im Abdomen ist die Leber rechts 1—2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten, scharfrandig, nur in der Gallenblasengegend ausgesprochen druckschmerzhaft. Die Nieren sind tastbar, aber nicht druckempfindlich. An der Wirbelsäule nichts Verdächtiges nachzuweisen. Die Schmerzen im Kreuze scheinen manchmal mit jenen in der Gallenblasengegend zusammenzuhängen. Die Milz ist nicht schmerzhaft. Ihr Pol ist bei Rückenlage in Exspirationstellung 2 Querfinger, in voller Inspirationstellung 3—3½ Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens zu tasten, ihr innerer Rand steht gut handbreit links von der Mittellinie. Das Organ ist derb, seine Oberfläche anscheinend etwas uneben. Nirgends am Körper die geringsten Drüsenschwellungen. — Vor einigen Tagen bestand einmal vorübergehend Harndrang, was eine genauere Harnuntersuchung veranlaßt. Es findet sich reichlich Nukleoalbumin, eine minimale Spur von Serumalbumin und von Urobilin, kein Zucker. Im Zentrifugate mäßig zahlreiche traubige kleine Leukozytengruppen und viel Schleim, außerdem mehrfach schmale hyaline Cylinder. Bakterien vom Colitypus.

Die Blutuntersuchung ergab: R. = 4,038.000, Hb. (Sahli corr.) = 87%, F.I. = 1.08; W. = 2100, davon sind: Pol. Neutr. = 61.70%, Eos. = 3.19%, Mz. = 0%, Gr. E. = 3.19% und Ly. = 31.92%. Keine Erythroblasten. Das morphologische Blutbild unverändert wie früher.

Ich habe die Patientin später im Winter noch einmal gesehen, da sie wieder über starke Schmerzen in der Gallenblasengegend und im Kreuz klagte. Der Befund war aber im großen und ganzen völlig unverändert. Jedenfalls war weder die Milz, noch waren die Nieren an den Schmerzen schuld, noch ließ sich eine Veränderung an der Wirbelsäule feststellen.

Was wollen Sie nun, meine Herren, mit diesem Falle in diagnostischer Hinsicht beginnen?

Zunächst dürfte es wohl nach der Krankheitsgeschichte keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um eine «primäre» Milzerkrankung handelt, da eine Myelomatose oder Lymphomatose als vollkommen ausgeschlossen betrachtet werden kann und nach der Anamnese die Milzschwellung offenbar um Jahre dem Auftreten der ersten Allgemeinerscheinungen

vorausgegangen ist. Wir könnten also ohne jeden Zwang die Anaemie und die leichte haemorrhagische Diathese auf Giftstoffe, welche von der erkrankten Milz geliefert werden, zurückführen, wie das B a n t i für seine Krankheitsfälle tut, um so mehr, als auch in unserem Falle jede faßbare Ätiologie, wie Malaria oder Lues, fehlt. Es bleibt uns nicht einmal der Ausweg, welchen manche Autoren, die an die primäre Giftlieferung seitens der Milz beim Banti nicht glauben wollen, auch für diese Erkrankung annehmen: daß es sich um eine primäre gastrointestinale Intoxikation handelt, deren Giftstoffe nun einerseits im Leber-Milzsystem, andererseits im Blutbildungssystem ihre schädliche Wirkung entfalten. Bei unserem Falle fehlen alle vorausgängigen Störungen seitens des Magen-Darmtraktes, wie das übrigens auch B a n t i für seine Krankheitsfälle direkt fordert. — Auch an eine gewöhnliche Zirrhose mit einem außergewöhnlich großen Milztumor zu denken ist unmöglich. Wir wissen wohl, daß es solche Zirrhosen gibt und daß die Milztumoren dabei zum Teile hyperplastischer Natur, zum Teile durch Stauung hervorgerufen sein können.

Welch' enorme Größe Milztumoren durch bloße Pfortaderstauung noch vor dem Auftreten von Aszites bereits zu erreichen vermögen, dafür habe ich Ihnen schon früher bei Besprechung der akuten Blutungsanaemie ein Beispiel angeführt. Erinnern Sie sich nur an den verhältnismäßig jungen Mann, der zu Beginn der Beobachtung einen sehr großen, bis 3 Querfinger über die Mittellinie nach rechts und bis 2 Querfinger unter den Nabel nach abwärts reichenden Milztumor hatte und dessen Milzpol nach einer wiederholten, allerdings sehr hochgradigen Blutung 2 Wochen später nur bei rechter Schräglage gerade noch unter dem linken Rippenbogen tastbar war! Die ganze enorme Milzvergrößerung war also gewiß nur durch Blutstauung hervorgebracht worden.

In unserem Falle aber kommt eine Zirrhose trotz des später vorübergehend aufgetretenen Aszites, wenn Sie wollen auch gerade wegen dieses Befundes nicht in Betracht. Denn einerseits entspricht der Befund an der stets durch Tastung verfolgbaren Leber nicht einer solchen Annahme, zweitens ist gerade zur Zeit des auftretenden Aszites keine Spur von Urobilin oder Urobilinogen im Harne nachzuweisen, was bei einer Zirrhose geradezu unerhört wäre, und drittens ist der Aszites nach seinen Erscheinungen und Begleiterscheinungen sicher

ein entzündlicher. Auch das spurlose und dauernde Verschwinden des peritonealen Flüssigkeitsergusses macht seine zirrhotische Entstehung vollkommen unmöglich.

Wenn wir also in unserem Falle nicht von vorneherein analog dem Morbus Banti eine toxische Milzschwellung mit sekundärer Anaemie annehmen wollen, bleibt uns nur noch der Gedanke an eine infektiöse Granulationsgeschwulst der Milz, speziell an Tuberkulose. Dieser Gedanke wird durch die im Verlaufe aufgetretene Peritonitis und Pleuritis besonders nahegelegt. Ich muß allerdings bemerken, daß ich das gleiche Vorkommnis auch bei einer myeloiden Leukaemie im Verlaufe einer energischen Arsenbehandlung gesehen habe, wenigstens eine diffuse, serofibrinöse Peritonitis, die sogar wesentlich stürmischer verlief als im vorliegenden Falle. Die Peritonitis, welche in beiden Fällen von einer Perisplenitis ihren Ausgang nahm, ist also an sich noch kein Beweis für die tuberkulöse Natur des primären Milztumors. Bei unserem jetzt in Rede stehenden Falle, den ich ja nur als Konsiliarius wiederholt sah, sind leider nähere Untersuchungen über die Natur der Entzündungsprozesse und ebenso ist eine Tuberkulinreaktion unterlassen worden, und das ist vom klinischen Standpunkte aus ein großer Mangel der Beobachtung, welcher die endgültige Beurteilung erschwert. Die Kranke erwies sich leider auch dem Wunsche, eingehendere klinische Beobachtungen in einer Anstalt vorzunehmen, unzugänglich. Ich kann nur noch hervorheben, daß weder im sonstigen klinischen Befunde, noch im Gesamthabitus der Kranken, noch in ihrer Familiengeschichte Anhaltspunkte für die Wahrscheinlichkeit einer tuberkulösen Infektion gewonnen werden können.

Immerhin ist der Gedanke, daß es sich um eine intestinale tuberkulöse Infektion, vielleicht mit Perlsuchtbazillen handeln könne, welche etwa ein paar latent gebliebene mesenteriale Drüsenherde gesetzt und dann in der Milz eine mächtige Entwicklung genommen hätte, nicht von der Hand zu weisen, wenngleich das Fehlen von Fieber bis zum Eintritt der peritonitischen Exsudation dagegen zu sprechen scheint. Ähnliche Formen von Anaemie, wenn auch nicht gerade in solcher Stärke und mit solchem extrem leukopenischen Leukozytenbefunde, habe ich schon bei tuberkulösen Drüsenschwellungen und ausnahmsweise auch bei Wirbelkaries gesehen und ich konnte bei letzterer auch das Zurückgehen der Anaemie bei Spitalspflege verfolgen.

In unserem Falle würde speziell das Auftreten nicht nur einer in Heilung übergehenden Peritonitis, sondern auch einer exsudativen Pleuritis, welche so hochgradig wurde, daß eine Punktion vorgenommen werden mußte, doch wohl aus dem Grunde für eine «primäre» Milztuberkulose sprechen, weil die doch immerhin noch kleinen Arsendosen, die auch nur kurze Zeit verabreicht wurden, ganz gewiß nicht ausreichen, um diese schweren Folgen zu erklären, bezw. um nur als provokatorisches Moment für sie in Betracht gezogen zu werden; offenbar schafft ja auch das Arsen in solchen Ausnahmsfällen nur einen locus minoris resistentiae für eine bakterielle Lokalisation.

Vielleicht kann man auch die im letzten Jahre mit so großer Hartnäckigkeit aufgetretenen Kreuz- und Rückenschmerzen noch im gleichen Sinne diagnostisch verwerten. Allerdings besteht eine gleichzeitige Cholelithiasis und mitunter läßt sich ein Zusammenhang zwischen Schmerzanfällen seitens der Gallenblase und den Rückenschmerzen annehmen. Es liegt aber auch die zweite Möglichkeit vor, daß chronisch-entzündliche Veränderungen retroperitoneal, im Bereiche des Plexus coeliacus daran schuld sind, und solche könnten wieder in erster Linie tuberkulöser Natur sein, von einer Lymphadenitis und Perilymphadenitis ausgehen. Ich habe noch viel stärkere Beschwerden dieser Art gesehen einmal bei Einkeilung eines großen Gallensteines unmittelbar oberhalb der Papilla Vateri, ein andermal bei Pankreaskarzinom; sie sind eben nicht von der Art, sondern nur von der Lokalisation des die Nervengeflechte irritierenden Prozesses abhängig. Im vorliegenden Falle ist aber sowohl ein eingekeilter Choledochusstein als ein retroperitoneales Neoplasma klinisch völlig auszuschließen.

Auf der anderen Seite ist es unmöglich, das vorliegende Krankheitsbild als Banti'sche Krankheit im Sinne von dessen Schöpfer zu bezeichnen. Anfänglich hätte man eine solche Annahme immerhin noch begründen können, obwohl eine so extreme Leukopenie und kernhaltige Erythrozyten dem Blutbilde Bantis fremd sind; aber wenigstens klinisch entsprach das Bild dem ersten Stadium. Der weitere Verlauf aber hat mir recht gegeben, wenn ich mit einer solchen Diagnose zögerte: denn exsudative Serositiden sind in dem Bilde Bantis nicht unterzubringen.

So schließt sich denn der Kreis der diagnostischen Erwägungen immer wieder zu der steigenden Wahrscheinlichkeit

einer primär abdominalen Tuberkuloseinfektion (Typus bovinus?), die ihre erste manifeste und klinisch bedeutungsvolle Lokalisation in der Milz gesetzt und erst später noch zu weiteren Krankheitsäußerungen geführt hat. Ob dabei die supponierte Tuberkulose der Milz als solche oder durch Störung einer unbekannten Milzfunktion zu den eigenartigen Blutbefunden geführt hat, bleibt allerdings unentschieden, fast möchte ich aber nach anderweitigen, teils fremden, teils eigenen Beobachtungen der letzteren Annahme zuneigen. Denn es ist ganz auffällig, daß Milztumoren oft sehr bedeutender Größe, aber offenkundig verschiedener Herkunft so gerne ein gleichartiges Blutbild mit denselben Charakteren des Erythrozytenbefundes wie in unserem Falle und mit äußerst hochgradiger Leukopenie setzen. Im speziellen scheint es sich dabei allerdings stets um chronisch-entzündliche Milztumoren zu handeln. — Ich komme hierauf gleich später noch zurück.

Eine völlig sichere diagnostische Kennzeichnung unseres Falles ist mir also trotz aller theoretischen Erwägungen nicht möglich — sie könnte nur durch eine Milzexstirpation oder post mortem durch eine Autopsie erbracht werden, und für beides besteht keine Aussicht. Denn die Kranke ist auf den Vorschlag der Milzexstirpation, den ich ihr allerdings nicht gleich anfangs, sondern erst später, als sich die Auffassungsmöglichkeiten einigermaßen begrenzt hatten, gemacht habe, nicht eingegangen und geht jetzt, wo es ihr doch trotz ihrer Kreuzschmerzen unzweifelhaft wesentlich besser geht als vor 4 Jahren, auf ihn um so weniger ein. Sie wollte und will das große Risiko nicht übernehmen, denn ich konnte ihr die Operation nicht als ungefährlich hinstellen und vermochte ihr auch nicht mit Bestimmtheit zu versprechen, daß durch die Milzexstirpation auch alle anderen Krankheitserscheinungen restlos behoben werden.

*

Ich wollte Ihnen mit der ausführlichen Wiedergabe dieser Beobachtung trotz ihrer Unvollkommenheit ein Beispiel vorführen, wie Sie in ähnlichen Fällen meiner Meinung nach diagnostisch denken sollen, anstatt sich durch die nichtssagende Bezeichnung «Anaemia splenica» oder durch die zumeist mit den Forderungen Bantis selbst in Widerspruch stehende und sein Krankheitsbild diskreditierende Diagnose einer Banti'schen

Krankheit über alle Schwierigkeiten und die Mühe des Nachforschens hinwegzuhelfen.

Sie werden naturgemäß in manchen ähnlichen Fällen, auch wenn wir den Kreis der in Erwägung zu ziehenden Möglichkeiten noch erweitert haben werden, schließlich doch zu keiner wirklichen Diagnose kommen, sondern einzelne Möglichkeiten nebeneinander offen lassen müssen; aber ich meine, daß ein solches Nichtdiagnostizieren ehrlicher und wissenschaftlich einwandfreier ist als das andere Vorgehen und Ihnen gewiß keinen Makel hinterlassen kann.

Einen weiteren Beitrag zur Kennzeichnung der oft unüberwindlichen Schwierigkeiten, welche sich der diagnostischen Beurteilung einer Anaemie bei bestehendem Milztumor entgegenstellen, werde ich Ihnen in der nächsten Vorlesung bei Besprechung der Karzinomanaemien geben, weil die Autopsie jenes Falles eben als Hauptkrankheit ein bis in die letzten Tage latent gebliebenes Karzinom ergab, während der bestehende Milztumor, welcher bei einer gleichzeitigen geringen Vergrößerung der Leber neben der so eigenartigen Anaemie den einzigen positiven klinischen Befund dargestellt hatte, eigentlich auch bei der Autopsie unerklärt blieb; möglicherweise war er eine Teilerscheinung einer längst abgelaufenen luetischen Erkrankung, für welche wir bei der Patientin, wie überhaupt so häufig bei Frauen, anamnestisch keinen Anhaltspunkt gewonnen und an die wir wegen Mangels sonstiger Befunde einfach nicht gedacht hatten; damals hatten wir auch für solche Fälle keine Wassermann'sche Reaktion zur Verfügung. Heute werden sich ja manche derartigen Fälle mit Hilfe der Reaktion einigermaßen aufklären lassen.

*

Auch die L u e s spielt nämlich für die Entstehung von Krankheitsbildern, die hier differenzialdiagnostisch in Frage kommen, eine nicht zu unterschätzende Rolle. So vor allem b e i K i n d e r n, bei denen schwerste Anaemien mit der ganz eigenartigen Morphologie einer schweren Markschädigung und Reizung, welche bei ätiologisch verschiedenartigen Erkrankungen des Kindesalters die begleitenden Anaemien kennzeichnet, in Verbindung mit einer imponierenden Schwellung der Milz und der Leber gar nicht selten die Produkte einer hereditären Syphilis darstellen. Das haematologische Bild gleicht in diesen

Fällen ganz jenem der Anaemia infantum pseudoleukaemica, von dem wir ja nächstens in Kürze werden zu sprechen haben.

Damit soll jedoch nicht gesagt sein, daß es nicht auch beim Erwachsenen luetische Milztumoren gibt, welche mit einer allerdings zumeist nicht so extrem hochgradigen Anaemie einhergehen und bei Unklarheit der Ätiologie durch lange Zeit rätselhaft bleiben können. Ich kann nicht umhin, Ihnen ein sehr lehrreiches Beispiel dieser Art hier einzufügen.

Ich habe jetzt noch auf meiner Abteilung ein dermalen 23-jähriges Mädchen, Mizzi L., in Beobachtung, das eigentlich wegen seiner durch Insuffizienz und Stenose an der Mitralis und eine geringe organische, bei jedem Nachlassen der Herzkraft sich funktionell steigernde und dann durch ein lautes Geräusch gekennzeichnete Insuffizienz der Trikuspidalis hervorgebrachten Herzbeschwerden im Spitale liegt.

Bei der klinischen Untersuchung kam als bisher unbeachteter oder mißdeuteter Nebenbefund — einmal war er bei der Untersuchung in einem klinischen Ambulatorium als Zystenniere aufgefaßt worden — ein sehr beträchtlicher Milztumor zum Vorscheine, dessen innerer Rand gerade die Mittellinie erreichte, während der Pol genau in der Höhe der Spina anterior superior stand, 3 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen und nur 4 Querfinger oberhalb der Symphyse. Dabei stand der obere Milzrand in der mittleren Axillarlinie an der 9. Rippe. Anamnestisch ließ sich kein ätiologisches Moment für die Erklärung des Milztumors finden. Als 11-jähriges Kind hatte die Kranke einen Lungenspitzenkatarrh mit Bluthusten gehabt und sie wies auch noch eine Schallverkürzung in der linken Spitze auf; noch früher aber, schon als Kind, hatte sie nicht so laufen können wie ihre Gespielinnen, weil sie kurzatmig wurde und Herzklopfen bekam. Keine Malaria, keine Infektionskrankheiten, für erworbene oder hereditäre Lues keine Anhaltspunkte. Drüsenschwellungen fehlen bei genauester Untersuchung am ganzen Körper. Die Leber steht, wie auch Magen und Nieren, etwas tief und ist je nach dem Grade der Trikuspidalinsuffizienz etwas verschiedengradig, aber bis in die letzte Zeit nie bedeutend vergrößert, vollkommen glatt, weich, das Bild einer einfachen Stauungsleber. Temperatur andauernd völlig normal.

Eine Blutuntersuchung am 5-X-1909 ergab: R. = 4.064.000, Hb. (Fl.-M.) = 75%, F.J. = 0.92. Die Leukozytenzahl schwankte auffällig. Während mein Assistent am 5-X. W. = 4150 gezählt hatte, fand ich am 7-X. W. = 8830, und die Trockenpräparate wiesen noch weitergehende Unterschiede auf. Schon bei der ersten Untersuchung war der hohe Wert der großen Einkernigen aufgefallen: bei 66.6% Pol. Neutr. fanden sich 14.0% Gr. E. und 18.2% Ly., außerdem 0.2% Myel. und 1.0% Mz., während die eosinophilen Zellen vollkommen fehlten. Auch war eine ungewöhnliche Größe und eigenartige Vakuolisierung einzelner großer einkerniger Leukozyten bemerkt worden, weshalb ich dann eben am 7-X. selbst eine zweite Untersuchung vornahm. Und diese ergab, ohne daß inzwischen etwas vorgefallen wäre, oder im Befunde oder in der Behandlung sich etwas geändert hätte, bei auffällig hoher Gesamtzahl folgendes Leukozytenbild (im Trockenpräparate 1000 Zellen durchgezählt): Pol. Neutr. = 66.9%, Neutr. Myel. = 0.1%, Eos. = 0%, Mz. = 1.0%, Gr. E. = 22.6% und Ly. = 9.4%.

Das ist also eine volle Umkehrung der Verhältnisse unter den ungranulierten Elementen, und dabei weisen die mindestens auf das Dreifache der Normalwerte vermehrten großen einkernigen Leukozyten ganz außergewöhnliche Formen auf. Zwei Drittel der Gesamtzahl etwa sind ja normal, die übrigen aber erscheinen zum Teile auffällig groß, mit sehr unregelmäßig gestaltetem, sehr leicht zerreißlichem und vielfach amöboide Abschnürungen aufweisendem Protoplasma, oder dieses ist von zahlreichen kleinen und etwas größeren, bei Romanowskyfärbung weiß bleibenden Vakuolen durchsetzt, ähnlich jenen der Plasmazellen, oder es trägt verschieden große Einschlüsse, welche entweder zur Gänze oder wenigstens im Zentrum eine spurweise rötliche Färbung annehmen. Es handelt sich bei diesen Inhaltskörpern meiner Meinung nach wohl um nichts anderes, als um phagozytierte Zelltrümmer. Außerdem finden sich vereinzelt ganz jugendliche, noch an Myeloblasten erinnernde Formen der großen einkernigen Leukozyten. — Auch die Neutrophilen sind übrigens zum Teile beträchtlich verändert, wie bei einer Infektionskrankheit: im ganzen etwas gequollen, mit plumperem und blässer färbbarem Kerne und zum Teile auch mit mangelhaft entwickelter Granulation, hie und da sogar mit kleinen Vakuolen im Protoplasma. Besonders schön ist das alles bei Jennerfärbung nachzuweisen. Sonst ist nur das Fehlen der Eosinophilen auch bei dieser Untersuchung auffällig. — Die roten Blutkörperchen wiesen bei beiden Untersuchungen annähernd die gleichen Veränderungen auf: Deutliche, aber mäßige Anisozytose mit Neigung zu geringgradiger Verkleinerung, öfters längliche Formen und hie und da ein Poikilozyt, außerdem beide Male eine nicht sehr hochgradige und auch nicht häufige Polychromasie; ganz vereinzelt bei der zweiten Untersuchung ein polychromatischer Normoblast. — Blutplättchen besonders das zweitemal stark vermehrt.

Ich konnte mir weder den Milztumor, noch den Wechsel des Blutbefundes, noch die eigentümlichen Leukozytenverhältnisse auch nur im entferntesten erklären und war auf die Ergebnisse weiterer Beobachtung angewiesen. — Am 15-X-1909 machte ich wieder eine Leukozytenzählung, welche ergab: W. = 4500, darunter (Trockenpräparat, 500 Zellen durchgezählt): Pol. Neutr. = 73.6%, Neutr. Myel. = 0.2%, Mz. = 0.6%, Gr. E. = 14.8% und Ly. = 10.8%; wiederum vereinzelt ein Normoblast. — Am 21-X. führte ich eine zweite Gesamtblutuntersuchung durch und fand:

R. = 4,384.000, Hb. (Fl.-M.) = 88%, FJ. also = 1.0; W. = 3470, und zwar (Trockenpräparat, 500 Zellen gezählt): Pol. Neutr. = 75.6%, Eos. = 0%, Mz. = 0.8%, Gr. E. = 14.6% und Ly. = 9.0%. — Bei dieser Untersuchung fanden sich die Veränderungen der Erythrozyten in Größe und Form bereits auf ein Minimum herabgesetzt und auch die Polychromasie war sehr selten. Erythroblasten und Myelozyten wurden nicht gefunden, die Eosinophilen fehlten wiederum. Eben so konstant ist aber die relative Vermehrung der großen einkernigen Elemente, und unter ihnen finden sich immer, allerdings unvergleichlich spärlicher als am 7-X., sehr vergrößerte, unregelmäßig geformte und in verschiedenem Ausmaße vakuolisierte Elemente. Die morphologischen Veränderungen der Neutrophilen sind viel geringgradiger, aber noch nachweisbar.

Anfangs November beschlossen wir, einen Versuch mit Röntgenbestrahlung der Milz zu machen, um die Reaktion zu beobachten. Vor der ersten Bestrahlung zählte ich am 4-XI. mittags: W. = 2800, im Trockenpräparate (500 Zellen durchgezählt) folgende relativen Leukozytenwerte: Pol. Neutr. = 65.0%, Gr. E. = 12.2% und Ly. = 22.8%; eine der noch immer in geringer Zahl

vorhandenen atypischen großen einkernigen Zellen enthält 2 unverkennbare Erythrozytenreste im Protoplasma eingeschlossen.

Nach Verabreichung der Dosis von 1 Sabouraud-Noiré auf die Milz (von vorne) werden nachmittags ½4 Uhr wiederum die Leukozyten gezählt: W. = 6130, und die Durchzählung von 500 Zellen im Trockenpräparate ergibt folgende Verhältniswerte: Pol. Neutr. = 76.8%, Mz. = 0.2%, Gr. E. = 13.0%, Ly. 10.0%. Morphologisch keine wesentliche Veränderung. — Nach 2 weiteren Bestrahlungen der Milz mit der gleichen Dosis (seitlich und rückwärts) zählte ich am 13-XI.: W. = 7850. Im Trockenpräparate wieder jene starken Veränderungen, welche am 7-X. gefunden worden waren, sowohl an den Neutrophilen als an den großen einkernigen Leukozyten; die Lymphozyten sind äußerst spärlich geworden, denn die Differentialzählung im Trockenpräparate ergibt folgende Verhältniswerte: Pol. Neutr. = 78.6%, Pol. neutr. Riesen = 0.2%, Mz. = 1.6%, Eos. = 0%, Gr. E. = 15.2% und Ly. = 4.4%.

In der Folgezeit wurde die Milz merklich kleiner: ihr innerer Rand bleibt Mitte Dezember 1909 zwei Querfinger links von der Mittellinie, ihr Pol steht gut 1 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen. Ende Dezember treten dann Beschwerden von seiten der Nase auf und eine 2 Wochen später vom Spezialisten vorgenommene Untersuchung ergibt: Rhinitis atrophica und eine Perforation des Septums annähernd an der Grenze zwischen knorpeligem und knöchernem Anteil.

Dieser Befund endlich brachte uns in die richtigen diagnostischen Bahnen. Obwohl anamnestisch sich bei neuerlicher Nachforschung absolut nichts für Lues, weder für hereditäre, noch für erworbene feststellen ließ und der Spezialist die Perforation der Nasenscheidewand nicht für spezifisch hielt, ließ ich doch eine Wassermann'sche Reaktion machen und diese ergab ein positives Resultat.

Der Leukozytenbefund war im wesentlichen unverändert geblieben. Am 13-III-1910 wurden bei niedriger Gesamtleukozytenzahl Gr. E. = 17.8% und Ly. = 15.4%, weiters am 17-III.-1910 W. = 5330, Gr. E. = 15.4% und Ly. = 9.2% gezählt. Die Erythrozyten wiesen bei diesen Untersuchungen nur geringfügige Veränderungen im Sinne der früher geschilderten auf, es fanden sich stets einige Myelozyten, am 13-III. sogar 0.6%, und bei dieser Untersuchung wurde auch die einzige eosinophile Zelle gesehen, welche ich im Blute unserer Kranken überhaupt vorfand. Die Morphologie der großen einkernigen Leukozyten war auch jetzt so wie früher zur Zeit der niedrigen Leukozytenwerte.

Die Kranke wurde nun einer ziemlich lange dauernden Jodkur unterzogen, auch Zittmann wurde versucht, aber schlecht vertragen. Ihr Zustand besserte sich, insbesondere schwanden alle Beschwerden von seiten der Nase und die Milz wurde noch um ein deutliches kleiner, blieb aber immer als ein ganz beträchtlicher Tumor bestehen.

Die Kranke verließ dann im Mai das Spital, kam aber nach kurzer Zeit mit Erscheinungen der Kompensationsstörung wieder und blieb bis gegen den Herbst zu bei uns im Spital. Die Milz ist fortdauernd geschwollen, aber viel kleiner als im Vorjahre; ihr innerer Rand steht 4 Querfinger links von der Mittellinie, der Pol 2 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen; das Organ ist scharfrandig, sehr beweglich und offenkundig von sehr geringem Dickendurchmesser. Beschwerden bestehen von dieser Seite gar keine, auch das Herz macht bei

der Ruhe, deren sie im Spitale genießt, trotz andauernder Trikuspidalinsuffizienz wenig Beschwerden. Die Blutuntersuchungen wurden nach Klarstellung des Falles und da wir durch andere Dinge zu sehr abgelenkt wurden, nicht weiter fortgeführt, nur eine einzige Untersuchung habe ich noch gemacht, und diese hat folgendes Ergebnis geliefert (21-VII-1911):

R. = 4,429.000, Hb. (Fl.-M.) = 75%, FJ. = 0.85; W. = 5080, mit 67.83% Pol. Neutr., 15.10% Gr. E. und 15.97% Ly. sowie mehreren Mz. und vereinzelten Plz. Die großen Einkernigen sind noch hie und da vakuolisiert, zeigen aber keine so hochgradigen Veränderungen mehr wie anfangs. Die Milz steht jetzt mit dem inneren Rande gut 2 Querfinger links von der Mittellinie und mit dem Pol 1½ Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen, macht gar keine Beschwerden. Die Wassermann'sche Reaktion war zu Ende 1910 negativ, im Juli 1911 wieder schwach positiv, weshalb eine neuerliche Jodbehandlung durchgeführt wurde.

Den Herbst 1911 und den folgenden Winter war die Kranke daheim, gegen das Frühjahr 1912 zu aber machte ihr das Herz so große Beschwerden, daß sie Ende März wieder zur Aufnahme kommt. Es besteht jetzt eine enorme Dilatation des Herzens nach beiden Seiten, basale Bronchitis, Hydroperikard und eine sehr hochgradige, systolisch pulsierende Stauungsleber, welche bis weit unter die Nabelhorizontale herabreicht und die wenig voluminöse Milz förmlich in die linke Flanke zurückdrängt. Der Milzpol steht in der Höhe der Spina anterior superior, der innere Milzrand 4—5 Querfinger links von der Mittellinie. — Eine Anaemie ist kaum merkbar.

Ich glaube, daß dieser Fall Ihnen ebenso wie mir als ein beherzigenswertes Beispiel dafür dienen wird, wie notwendig es ist, immer und überall an die Möglichkeit einer Lues zu denken, auch dann, wenn gar keine anamnestischen Anhaltspunkte vorliegen, namentlich bei Frauen, bei denen die Infektion so häufig anfänglich latent bleibt. Ich habe bei unserer Kranken zu Beginn wirklich an diese Möglichkeit gar nicht gedacht, bis der Gedanke durch die von seiten des Nasenspezialisten noch anders gedeutete Perforation der Nasenscheidewand in mir wachgerufen wurde. Ich weiß auch heute noch nicht, wie und wann die Infektion erfolgt ist, glaube aber, daß sie am ehesten in der frühen Kindheit stattgefunden haben dürfte. — Vom haematologischen Standpunkte aus ist nicht so sehr die geringgradige Anaemie von Interesse und von Belang, als die dauernde Vermehrung der großen einkernigen Leukozyten und deren eigenartige morphologische Veränderungen.

Ich darf vielleicht hier noch anfügen, daß ich eine starke Vermehrung dieser Elemente auch bei einem zweiten Falle tertiärer Lues mit Knochengummen, gummöser Erkrankung der Leber und sehr bedeutendem Milztumor auf meiner Abteilung beobachtet habe, bei einem russischen Offizier, welcher sich seine Erkrankung im russisch-japanischen Kriege geholt hatte.

Dieser Fall war diagnostisch vollkommen klar, interessant aber insoferne, als er stets auf Quecksilberanwendung mit einer hochgradigen Verschlimmerung seines Zustandes, insbesondere seiner Knochenschmerzen reagierte, so auch bei einem neuerlichen Versuche auf meiner Abteilung. Auf längerdauernde Jodanwendung in Verbindung mit dem gut vertragenen Zittmann'schen Dekokte aber zeigte er eine bedeutende Besserung; Salvarsan stand mir damals, im März 1910, noch nicht zur Verfügung. — Im Blute fanden sich:

R. = 4,029.000, Hb. (Fl.-M.) = 76%; W. = 6200, und darunter waren (bei Durchzählung von 1000 Zellen im Trockenpräparate berechnet): Pol. Neutr. = 64.4%, Eos. = 1.2%, Mz. = 0.4%, Gr. E. = 15.3% und Ly. = 18.7%. Wesentliche morphologische Veränderungen der Neutrophilen und der großen Einkernigen fehlen in diesem Falle, nur ganz vereinzelt fand sich außerhalb des durchgezählten Bereiches ein neutrophiler Myelozyt.

Vielleicht kann uns in zukünftigen Fällen die gleichmäßig andauernde Vermehrung der großen einkernigen Leukozyten einmal in die richtigen diagnostischen Bahnen lenken. *Es kommt ja nur darauf an, daß man überhaupt an Lues denkt*, bezw. zu diesem Gedanken angeregt wird. Alles andere ist ja heute, wo uns bei viszeral-luetischen Erkrankungen die Wassermann'sche Reaktion kaum im Stiche läßt, schon eine einfache Sache.

Bei den bisher mitgeteilten Fällen von Milzvergrößerung auf luetischer Grundlage spielte die Anaemie keine hervorragende Rolle und auch die Milztumoren waren nicht von exzessiver Größe. Es gibt aber auch beim Erwachsenen Krankheitsfälle, bei denen ein ganz enormer Milztumor in Verbindung zumeist mit einer weniger hervortretenden Schwellung der Leber und mit einer ausgesprochenen, manchmal sehr schweren Anaemie bei gleichzeitiger Leukopenie durch die positive Wassermann'sche Reaktion, oder außerdem auch noch durch andere Anhaltspunkte als auf luetischer Grundlage entstanden gekennzeichnet wird. In der Literatur sind mehrfach solche Fälle niedergelegt, und ich kann Ihnen auch mit einem Beispiele eigener Beobachtung dienen. Allerdings findet sich in der Vorgeschichte meiner Kranken eine Angabe über intermittierende Fieberanfälle, welche als malarisch gedeutet wurden, doch wurde diese Diagnose nicht durch den Parasitennachweis im Blute erhärtet und es ist sehr wohl möglich, daß es sich um ein intermittierendes Fieber infolge viszeral-luetischer Veränderungen handelte, um so mehr, als Chinin ziemlich wirkungslos blieb. Die Kranke steht noch in unserer Beobachtung — hier ist eine Skizze ihrer Erkrankung.

Karoline B., 32 Jahre alt, kam am 2. Jänner 1912 auf meiner Abteilung zur Aufnahme.

Vorgeschichte: Die Mutter der Patientin ist irrsinnig (angeblich infolge Schrecks), der Vater an «Herzschlag» gestorben. Von 11 Geschwistern sind 9 an Kinderkrankheiten gestorben, eine Schwester wurde im hiesigen Spitale vor 4 Jahren wegen Cholelithiasis operiert, ein Bruder ist gesund. Patientin war früher stets gesund und erkrankte im Alter von 24 Jahren in Pancsova an einem schwer fieberhaften Leiden, das als Wechselfieber bezeichnet wurde. Sie hatte Schüttelfröste, welche annähernd täglich am Nachmittage eintraten und von Hitze und Schweiß gefolgt waren; diese Erkrankung dauerte trotz Behandlung mit Chinin (bis 3 g täglich), mit Arsentropfen und Eisen ein ganzes Jahr an, mit Unterbrechungen von 5—8 wochiger Dauer.

Seit dieser Zeit konnte sich die Patientin nie mehr recht erholen. Sie klagte über häufiges Beklemmungsgefühl, Brechreiz und Erbrechen, namentlich beim Anlegen des Mieders, und über abendliche Temperatursteigerungen, die nur zeitweilig ausbleiben. Der behandelnde Arzt stellte schon damals eine Milzvergrößerung fest, welche allerdings nicht so beträchtlich war wie jetzt. Auch bemerkte die Kranke selbst ein Größerwerden ihres Abdomens. Es wurde der Kranken in der Meinung, daß es sich um malarische Zustände handle, ein Klimawechsel angeraten, und sie reiste 1904 nach Wien. Es ging ihr aber nur schlechter. Sie bekam einen Blutfleckenausschlag an den Beinen mit ödematöser Schwellung und fühlte sich sehr elend, so daß sie die Klinik Neusser aufsuchen mußte. Hier und auf der Klinik Noorden war die Kranke nun mit ganz kurzen Unterbrechungen durch 3½ Jahre in Beobachtung und Behandlung, ebenso in anderen Wiener Spitälern. Wiederholt wurden Tuberkulinreaktion (negativ) und Wassermann'sche Reaktion (stets positiv) gemacht und man versuchte verschiedene Behandlungsverfahren. Röntgenbestrahlungen mußten bald wegen auftretenden Fiebers und Schmerzen im Abdomen abgebrochen werden, ebenso wegen abdominaler Beschwerden eine Schmierkur und Atoxylinjektionen, weiters Joddarreichung wegen sofort einsetzenden heftigen Schnupfens. Arsikodylinjektionen wurden vertragen, nützten aber nichts. In einem anderen Spitale wurden dann sehr kurze Röntgenbestrahlungen versucht und vertragen, ebenso Arsentropfen. Hiedurch wurde eine Besserung beträchtlichen Grades herbeigeführt, so daß Patientin fast ein Jahr lang bei relativem Wohlbefinden daheim bleiben konnte.

Im August 1909 trat plötzlich eine Haemoptoe auf, die sich in leichtem Grade während eines folgenden Aufenthaltes auf der III. med. Abteilung unseres Krankenhauses wiederholte. Der Milztumor wurde als «pseudoleukaemisch» bezeichnet und mit Fowler, Chinin und Röntgenbestrahlungen behandelt. Eine Zeitlang Besserung. — Dann traten im Juni 1911 plötzlich Purpuraflecken an den Unterextremitäten mit Knochenschmerzen und Ödemen auf, auch Blutungen aus Nase und Zahnfleisch. Die Hautblutungen reichten bis zur Hüftgegend herauf, waren zum Teile flohstichartig, zum Teile flächenhaft, subkutan. Nasen- und Zahnfleischblutungen waren auch früher schon öfters aufgetreten, seit 1911 fast gar nicht mehr.

Im November 1911 trat Husten ein, gleichzeitig wandernde Schmerzen in der Brust und den Schultern, im Dezember flüchtiger Durchfall und darnach wieder eine Purpura mit gleichzeitigen Schmerzen in der Gegend der Sprunggelenke, Mattigkeit und Schwäche, so daß sich die Kranke gezwungen sah, wieder ins Spital zu gehen.

Menstruation seit dem 13. Lebensjahre, regelmäßig bis 1909, seither ausgeblieben. Kein Partus, kein Abortus. Kein Potus. Patientin weiß nichts von einer luetischen Infektion; sie ist nicht verheiratet.

Befund. Sehr graziler Knochenbau, dürftige Muskulatur, kein Fettpolster. Temperaturen subfebril. Körperlänge 153 cm, Oberlänge 82 cm, Unterlänge 71 cm. Hautfarbe mäßig blaß, nicht gelblich, nicht ikterisch, auch die Skleren nicht subikterisch; die Lippen leicht livid. Haarwuchs normal, nur am Genitale sind die früher reichlichen Haare infolge Röntgenbestrahlung ausgegangen. Die Arme in den Ellenbogengelenken nicht überstreckbar. Mammae normal entwickelt. — Schädel ohne Besonderheit. Pupillen gleichweit, rund, reagieren tadellos auf Licht und Akkommodation; Hornhaut unverändert, ebenso die Iris und der Fundus. Nase und Nasenwurzel, Geruch, Gehör, Geschmack durchaus normal. Hirnnervenfunktion intakt. Zähne zumeist kariös; diesen entsprechend auch umschriebene Gingivitis. Sonst in der Mund- und Rachenhöhle nichts Krankhaftes. Mandeln und lymphatischer Rachenring nicht geschwellt. Weder am Halse, noch in den Ellenbeugen, noch sonstwo geschwellte Lymphknoten. Keine Thymusdämpfung.

Der Brustkorb in den unteren Anteilen infolge starker Schwellung des Abdomens ausgeweitet, besonders links. Atmung symmetrisch. Spitzenschall vorne hell, Rand verschieblich; rückwärts beginnt der Lungenschall beiderseits 1 Querfinger unter der Vertebra prominens, ist normal hell. Nach abwärts ist der Lungenschall ebenfalls hell, stellenweise etwas sonor. Die Lungenbasis steht hoch, vorne rechts an der 5. R., rückwärts 1½—2½ Querfinger unter dem Schulterblattwinkel, überall prompt verschieblich. In den Lungen ist überall etwas rauhes Vesikuläratmen und am Hilus und in den Spitzen hauchendes, längeres Exspirium zu hören; nirgends auch nur ein einziges Rasselgeräusch. — Die Herzspitze steht im 4. Interkostalraume in der Medioklavikularlinie; Herzdämpfung bis zur Spitze, bis in den ersten linken Interkostalraum nach oben, bis zum rechten Brustbeinrande nach rechts. An der Herzspitze ein deutliches systolisches Geräusch neben dem hörbaren 1. Tone, an der Pulmonalis noch deutlicher und rauher, an Aorta und Trikuspidalis schwach. Der 2. Pulmonalton merklich lauter als der 2. Aortenton. — Herzaktion von normaler Frequenz, rhythmisch. Die peripheren Gefäße von normaler Weite, im Jugulum der Aortenbogen undeutlich tastbar; keine Gefäßwandverdickung; Blutdruck nach Recklinghausen: syst. 93, diast. 48 mm Hg. (125 und 65 cm H_2O).

Abdomen stark über das Niveau des Brustkorbes vorgewölbt, sowohl seitlich als vorn, links etwas mehr als rechts. Kleine Nabelhernie. Bauchumfang unmittelbar oberhalb des Nabels im Liegen 85½ cm. Xyphoideus—Nabel 19 cm, Nabel—Symphyse 17 cm. Von den Leistenbeugen ziehen gegen die seitlichen Thoraxpartien leicht erweiterte Venenstämmchen; sie verschwinden sogleich oberhalb der Zwerchfellhöhe. Ebenso ist im Epigastrium ein schwach gefülltes Venennetz zu sehen, das ebenfalls in der Höhe des Xyphoideus verschwindet, mit dem Nabel jedoch nicht in unmittelbarer Verbindung steht. Geringfügige Venenerweiterungen in der Lendengegend; keine nachweisbaren Haemorrhoiden. — Riesiger Milztumor. Sein innerer Rand tritt etwa mamillar unter dem l. Rpb. hervor, zeigt knapp oberhalb des Nabels eine tiefe Kerbe, überschreitet die Mittellinie gerade im Bereiche des Nabels und verläuft dann 1 Querfinger rechts von der Mittellinie nach abwärts. Milzpol 2 Querfinger oberhalb der Symphyse und des horizontalen Schambeinastes. In der linken Flanke ist etwa

der hinteren Achsellinie entsprechend der hintere Milzrand stark vorspringend zu tasten. Der obere Milzrand steht in der mittleren l. Achsellinie im 7. Jkr., ist gut verschieblich. — Die Milz ist derb, oberflächlich glatt, stark konvex, nicht druckschmerzhaft; kein Reiben. Bei Bewegung der Milz von rückwärts nach vorne klagt Patientin über Übelkeit. Im Bereiche des obersten Teiles des inneren Milzrandes ist ein herzsystolisches Geräusch zu hören, sonst nirgends im Abdomen. — Die Leber ist sehr bedeutend vergrößert; ihr unterer Rand steht median 5 Querfinger unterhalb der Spitze des Xyphoideus, geht dann zunächst horizontal nach rechts und von der Parasternallinie an schräg nach unten und außen; sein tiefster Punkt steht 1—2 Querfinger einwärts und 2 Querfinger oberhalb der Spina anterior superior. Leber etwas derb, aber viel weicher als die Milz, Rand etwas plumper und in der Nähe der Mittellinie (ebenso wie hier die Oberfläche) deutlich druckschmerzhaft. Leberoberfläche glatt. — Zwischen Leber und Milz, besonders periumbilikal, deutliches Magenplätschern, das bis 1 Querfinger unter den Nabel herabreicht. — Sonst ist im Abdomen nichts Krankhaftes nachweisbar; kein Aszites; negativer Genitalbefund.

Das Knochensystem ist nirgends druckschmerzhaft, zeigt nirgends Auftreibungen. Am linken Fußrücken und in der Gegend des äußeren, weniger des inneren Fußknöchels eine Suffusion und braune Pigmentierungen. Sonst weder Haut- noch Schleimhautblutungen. Keine trophischen Störungen. Patellarreflexe lebhaft. Nervenbefund normal.

Im Harne kein Eiweiß, kein Zucker; Indikan nicht vermehrt, Urobilinogen bis 1 : 8 Verd. nachweisbar. Im Stuhle nichts Auffälliges. —

Blutbefund vom 2-1-1912:

R. = 3,416.000. Hb. (Fl.-M.) = 60% (?); FJ. = 0.87 (?); W. = 1770, davon sind: Pol. Neutr. = 79.39%, Eos. = 0%, Mz. = 0%, Gr. E. = 8.74%, Ly. = 11.95% = 210 im mm³. — Die etwas blässeren Er. sind durchschnittlich eher in leichtem Grade verkleinert, hie und da findet sich ein Mikrozyt, öfters sieht man leicht gequollene, schwach polychromatische Zellen. Keine basophile Granulierung, keine Erythroblasten. Die Form der Er. ist vielfach nicht rund, sondern ovoid oder elliptisch, namentlich bei den zahlreichen leicht verkleinerten Formen; öfters auch Birnform. — Blutplättchen etwas zahlreicher. Leukozyten vermindert; weitaus überwiegend Neutrophile, und unter diesen öfters etwas unreife Zellen mit wenig gelapptem Kern. Keine Myelozyten, keine Myeloblasten. Eosinophile weder bei der Zählung nach Dunger, noch im Trockenpräparate zu sehen; ebensowenig Mastzellen. Die großen Einkernigen mitunter etwas vakuolisiert, sonst unverändert. Lymphozyten stark vermindert, morphologisch normal. — Es finden sich natürlich weder Malariaplasmodien noch Pigment. —

Verlauf. Die Patientin fiebert ständig; früh 36.8—37.5°, NM. 37.7 bis 39.0°; nachts Schweiß. Körpergewicht 47.8 kg. Vom 6-I. bis 12-I. heftige Schmerzen im Bereiche der Milz. Urobilinogen im Harne bis 1 : 4 positiv. — Bloß symptomatische Behandlung. Wassermann komplett positiv.

Blutbefund vom 10-I-1912: R. = 3,930.000, Hb. (Fl.-M.) = 58—59%, FJ. = 0.75; W. = 1680, davon sind: Pol. Neutr. = 68.88%, Eos. und Mz. = = 0%, Gr. E. = 11.91%, Ly. = 19.21% = 320 im mm³. — Morphologischer Befund annähernd stationär; vereinzelte Myeloblasten.

Vom 16-I. an erhält die Kranke mit größter Vorsicht Enesolinjektionen in die Glutäen. Urobilinogen bis 1 : 8 und selbst 1 : 16 pos. — Fieber bis Ende

Jänner höchstens 38.0°, dann wieder höher, am 9-II. bis 38.9°. Urobilinogengehalt schwankend bis 1 : 4 oder 1 : 8 Verd. — Milz zumeist druckschmerzhaft, in wechselndem Grade. Ende Jänner vorübergehende Rötung und Schwellung des Zahnfleisches; sonst werden die Enesolinjektionen gut vertragen; nur stets flüchtige lokale Schwellung und Schmerzhaftigkeit. Etwas besseres Allgemeinbefinden.

Blutbefund vom 19-II-1912: R. = 4,166.000, Hb. (Fl.-M.) = 60%, FJ. = 0.72; W. = 1680, davon sind: Pol. Neutr. = 74.51%, Eos. und Mz. = 0%, Gr. E. = 9.93%, Ly. = 15.56% = 270 im mm³. — Morphologischer Befund bezüglich R. und W. völlig gleich wie anfangs. —

Ende Februar erscheint der Bauch praller gespannt, aber ohne Aszites. Leichtes Lumbalödem, wiederholtes Nasenbluten. Zahnfleisch gerötet, schmerzhaft, etwas geschwollen (7 Enesolinjektionen). Leber und Milz mäßig druckschmerzhaft. Bauchumfang 91 cm, Xyphoideus—Nabel 18 cm, Nabel—Symphyse 18.5 cm. — Bei stets wiederholtem Nasenbluten steigt die Temperatur, bisher zumeist subfebril, am 5-III. bis 38.8° an und es beginnt ein Erysipel der Nase. Am nächsten Tage T. bis 40.1°, 7-III. bis 40.0°, Erysipel über das ganze Gesicht ausgebreitet. Dabei klagt Patientin über heftige Schmerzen im Bereiche von Milz und Leber. Der Bauch ist fast plötzlich auffällig kleiner geworden, die Leber und die Milz erscheinen weniger derb und weniger konvex, haben aber ihre Grenzen kaum verändert. Bauchumfang am 7-III.: 81 cm, Xyph. — Nabel: 17 cm, Nabel—Symphyse: 16 cm.

Blutbefund vom 7-III-1912 (Erysipel auf der Höhe): R. = 3,900.000, Hb. (Fl.-M.) = 56%, FJ. = 0.72; W. = 6050, davon sind: Pol. Neutr. = 79.09%, Neutr. Riesen = 0.18%, Eos. = 0%, Mz. = 0.18%, Gr. E. = 8.99% und Ly. = 11.56% = 700 im mm³. — Erythrozytenbild unverändert. Leukozyten viel zahlreicher, die Neutrophilen z. T. infektiös gequollen; einzelne neutrophile Riesen, ganz vereinzelt ein Myelozyt. Die großen Einkernigen zu einem beträchtlichen Teile vergrößert, vakuolisiert, abnorm aussehend. Lymphozyten unverändert.

In zwei Wochen ist das Erysipel abgeklungen, die Temperatur normal, aber auch das Abdomen hat seine frühere Völle wieder erreicht, Leber und Milz sind wieder prall und derb geworden.

In dem vorliegenden Falle würde man wohl kaum an Lues als Ätiologie denken, wenn nicht die wiederholt angestellte Wassermann'sche Reaktion stets positiv gewesen wäre, während alle Tuberkulinreaktionen (subkutan, Konjunktivalreaktion, Pirquet) negativ blieben. Die letztgenannten Proben sind deshalb von Belang, weil die Kranke auch Haemoptoe hatte, und zwar im Verlaufe der jetzigen Krankheit. Da auch der Lungenbefund ein völlig negativer ist und andererseits eine haemorrhagische Diathese besteht, müssen wir von der Diagnose einer Tuberkulose wohl absehen und die Haemoptoe ebenfalls der haemorrhagischen Diathese zurechnen.

Auch für das Bestehen einer Malaria ergeben sich jetzt keine Anhaltspunkte. Zu einer Milzpunktion habe ich mich allerdings nicht entschließen können, aber schon der ganze

Krankheitsverlauf spricht dagegen. Die Patientin sagt uns, daß sie seit jenem «Wechselfieber» weiter fiebere, mit nur kurzen Unterbrechungen geradezu andauernd. Das läßt sich auch bei uns feststellen — aber gerade die Art des Fiebers, seine Beständigkeit gegen Chinin, das andauernde Fehlen von Plasmodien im Blute, all' das spricht nicht nur gegen eine malarische Genese dieses jetzigen Fiebers, sondern eben deswegen auch gegen eine solche Beurteilung des akut fieberhaften Zustandes im Jahre 1903.

Nach dem jetzigen klinischen Befunde kann ich den Fall nur als Produkt einer akut einsetzenden und chronisch weiter verlaufenden Pylephlebitis und Peripylephlebitis, vielleicht unter gleichzeitiger Mitbeteiligung der Lebervenen auffassen und den Milztumor eben auch als einen pylephlebitischen, ebenso wie die Leberschwellung. Die Urobilinurie ist wohl zweifellos rein hepatal bedingt; denn für irgendwie nennenswerte haemolytische Vorgänge sind im Blutbefunde nicht die mindesten Anhaltspunkte vorhanden. Die bestehende Anaemie macht vielmehr den Eindruck, daß sie auf eine Proliferationsschädigung im Markgewebe zurückzuführen sei, genau so wie in dem heute zuerst besprochenen Falle. Das Erythrozytenbild ist in beiden Fällen geradezu identisch, auch der Leukozytenbefund weist große Ähnlichkeiten auf, und beide Male besteht haemorrhagische Diathese. Trotz wahrscheinlich verschiedener Ätiologie dürfte also der Mechanismus der Anaemieerzeugung der gleiche sein.

Ich muß übrigens bekennen, daß ich von der luetischen Natur des Leidens in unserem Falle trotz des konsequent positiven Wassermann gar nicht so fest überzeugt bin, wie es eigentlich sein sollte. Es fehlt eben sonst aber schon alles — und auch die Wassermann'sche Reaktion kann einmal ohne Syphilis zustande kommen. Allerdings bliebe dann der Fall überhaupt ungeklärt.

*

Auch in dem eben besprochenen Falle braucht man gleichwie bei dem früher mitgeteilten eine förmlich gewaltsame Anregung, um an Lues zu denken. Das ist unangenehm. Noch schlimmer aber ist es beinahe, wenn man an Lues von vorneherein denkt und denken muß, wenn aber das schöne Gedankengebäude, das man sich aufgerichtet, schließlich in sich zusammenbricht, weil ihm die Fundamente fehlen. Auch das kommt

leider Gottes vor, wie Ihnen der im folgenden skizzierte Fall dartun mag, der ein weiteres hochinteressantes Beispiel abgibt für die noch immer nicht selten unüberwindlichen Schwierigkeiten, welche sich der Diagnostik der mit Milztumoren einhergehenden Anaemien entgegenstellen, und der zugleich auch einen völlig anderen Anaemietypus vertritt und lebhafte Erinnerungen an den haemolytischen Ikterus wachruft.

Fräulein A m a l i e M., 34 Jahre alt, kam, von einem meiner ehemaligen Assistenten empfohlen, am 3-X-1910 in meine Ordination und wurde von mir sogleich zur Beobachtung auf meine Spitalsabteilung aufgenommen.

Die Aufnahme der V o r g e s c h i c h t e ergibt folgende bemerkenswerten Daten: Die ganze Familie unserer Kranken kann als gesund gelten. Die Eltern sind nicht miteinander verwandt, die Mutter lebt noch und ist sehr gesund. Der Vater war Trinker, sonst gesund und stark. Er starb vor 15 Jahren an einer unbekannten Erkrankung. In der Familie waren 6 Kinder, kein Abortus der Mutter. Die zwei jüngeren Geschwister der Kranken starben an Scharlach, sie selbst ist das vierte Kind, die älteren Geschwister leben und sind gesund. Auch die Kranke selbst war bis zu ihrem 6. Lebensjahre gesund, groß und stark, ein blühendes Kind. Als sie 6 Jahre alt war, trat in ihrer Heimatsgemeinde eine Scharlachepidemie auf, im Verlaufe welcher 3 ihrer Brüder schwer erkrankten; die beiden jüngsten starben, wie erwähnt, der ältere wurde gesund. Unsere Patientin selbst erkrankte auch, soll aber keinen deutlichen Ausschlag bekommen haben; die Krankheit «schlug sich nach innen» und die Ärzte hielten das Kind für verloren. Jedenfalls muß sie sehr schwer krank gewesen sein, weiß aber darüber nichts Näheres.

Seit dieser Zeit ist sie in ihrer Entwicklung auffällig zurückgeblieben. Nachdem sie sich einigermaßen erholt hatte, bekam sie die «Wassersucht»: sie war am ganzen Körper hochgradig geschwollen; es soll auch «Herzbeutelwassersucht» bestanden haben. Nach scheinbarer Heilung wiederholte sich dieser Zustand 1 Jahr später von neuem. Die Ursache dieser Erkrankung ist der Patientin nicht bekannt, sie weiß nur, daß seit damals gesagt wird, sie habe einen Herzklappenfehler. Als sie jetzt wieder in die Schule gehen konnte, bemerkte man bereits, daß sie einen «starken Leib» habe, und das blieb so. Die Verzögerung in ihrer Körperentwicklung war sehr auffällig; während sie früher unter ihren Mitschülerinnen stets die größte war, blieb sie jetzt immer mehr zurück und war schließlich die kleinste. Sie war sehr schwach, galt als blutarm, hatte keinen Appetit und eine geradezu gelbliche Gesichtsfarbe. Eigentliche Krankheitserscheinungen bot sie aber nicht, nur ein Jahr nach der zweiten Wassersucht traten mehrere Wochen hindurch, gewöhnlich nach einer geringfügigen Aufregung, heftige krampfartige Schmerzen in der Magengrube und der Herzgegend auf, verbunden mit Erstickungsgefühl und großer Angst. Dauer nur einige Minuten. Später sind solche Zustände nie mehr wiedergekehrt, das Mädchen wurde aber mitunter vom Lehrer aus der Schule nach Hause geschickt, weil sie angeblich «wieder die Gelbsucht habe» und mußte dann immer ein paar Tage wegen großer Schwäche zu Hause bleiben. Überhaupt soll sie zu jener Zeit eine viel ausgesprochener gelbliche Gesichtsfarbe gehabt haben als jetzt.

Als sie mit 15 Jahren die Schule verließ, war sie bezüglich ihrer Körperentwicklung noch ein volles Kind; sie hatte weder Brüste noch Behaarung an den Geschlechtsteilen. Im 17. Lebensjahre entstanden eigentümliche Geschwürbildungen an den unteren Extremitäten. Begonnen soll die Sache mit einem Schuhdruck haben; es entstand eine kleine Schwellung am linken Fuß in der Gegend des Sprunggelenkes außen. Sie kratzte daran, es entstand ein Geschwür mit Borken, die wieder weggekratzt wurden, und so ging das eigentlich durch Jahre hindurch weiter, trotz der Behandlung seitens einer ganzen Reihe von Ärzten. Man brachte das unaufhörliche Auftreten von Geschwüren mit dem Ausbleiben der Menstruation in Zusammenhang. Im Laufe der Jahre wurde auch die Gegend des rechten Sprunggelenkes und wurden beide unteren Unterschenkelenden von der Geschwürbildung ergriffen. Der Zustand wechselte außerordentlich und heilte schließlich von selbst mit Hinterlassung tiefbraun gefärbter Narben so ziemlich aus.

Im Alter von 18 Jahren bekam unsere Patientin angeblich einen beiderseitigen «Lungenspitzenkatarrh», fühlte sich sehr schwach und elend und ging nach Wörishofen zur Kur. Nach anfänglicher Verschlechterung des Zustandes erholte sie sich dort sehr gut, nur die Geschwüre an den Füßen brachen immer von neuem auf. Die Kranke war noch immer sehr klein, wenn auch besser genährt als früher, von Geschlechtsentwicklung war keine Rede. — Im nächsten Jahre bekam sie angeblich eine Gallensteinkolik; eines Abends trat ein die ganze Nacht anhaltender Schmerzanfall in der Magengrube auf, der Schmerz strahlte gegen das Herz hinauf aus; am nächsten Tage war Patientin ganz gelb. Nach 2 Wochen war sie jedoch wieder ganz hergestellt und es kam kein solcher Anfall mehr. Etwa 2 Jahre darnach bekam sie angeblich eine Rippenfellentzündung linkerseits mit Exsudatbildung zwischen Herz und Lunge; aber schon nach einer Woche war sie wieder geheilt — es kann also wohl nicht sehr schlimm gewesen sein. Bald darnach machte sie, da noch immer keine Menstrualblutungen aufgetreten waren, eine Kur mit Pillen von Arsen, Chinin und Opium, dann gebrauchte sie in Langenau Moorbäder — alles, um die Periode herbeizuführen und um den großen Leib zu verlieren. Daß dieser durch eine Milzschwellung bedingt sei, wußte man damals noch nicht.

Patientin kräftigte sich zwar, aber der Bauch blieb unverändert und sie wurde deshalb zu einer Operation nach Breslau geschickt, zunächst zu Professor Kast, welcher sie wieder an Mikulicz wies. Dieser erkannte, daß es sich um eine Milzschwellung handle, und verweigerte einen operativen Eingriff. Seit dieser Zeit hat die Kranke bis jetzt gar kein Medikament mehr gebraucht.

Im Alter von 24 Jahren begann sie endlich zu wachsen, sie meint um mindestens einen Kopf oder noch mehr; sie hatte aber noch immer keine Menstruation, wenngleich nach dem 20. Jahre sich die Brüste entwickelten und die Behaarung der Geschlechtsteile begonnen hatte. Erst mit dem 26. Jahre trat zum ersten Male die Periode auf, ganz ohne Beschwerden; sie war anfänglich regelmäßig, aber sehr schwach. Nach einem halben Jahre wurden die Blutungen unregelmäßig, blieben oft monatelang aus, kamen dann wieder ungewöhnlich stark, ein andermal nur spurweise. Der Bauch blieb immer groß, wechselte aber doch einigermaßen. — Seit dem Vorjahre hat die Kranke ein unbehagliches Gefühl im Leibe, was früher nicht der Fall war. Im Juli oder August 1910 erwachte sie eines Morgens mit ganz verschwollenem Gesichte und hatte dann ein paar Tage hindurch Nebelsehen. Nach einigen Tagen ging die Schwellung wieder

zurück, aber die Patientin sah sehr blaß und gelblich aus. Zur Kräftigung ging sie für 5 Wochen in den Böhmerwald und erholte sich wieder prächtig, fühlte sich kräftiger und hatte eine bessere Gesichtsfarbe. — Über Drängen ihrer sie jetzt beobachtenden Arztes entschloß sie sich dann endlich im Herbste nach Wien zu fahren, obwohl sie keine wesentlichen Beschwerden hatte.

Befund: Die Kranke ist ziemlich groß, 174 cm hoch. Unterlänge 92 cm, Oberlänge 82 cm. Sie ist breit gebaut und gut genährt, aber von außerordentlich grazilem Knochenbau; Körpergewicht 57 kg. Hautfarbe ausgesprochen blaß, elfenbeinfarbig, im Gesichte und an den Skleren etwas auffälliger gelbliche Töne. Schädel nicht rachitisch. Es bestehen nirgends Ödeme. Temperatur andauernd vollkommen normal. Haarwuchs am Schädel gut, reicht an den Schläfen weit herab, die Stirne ist niedrig. Die Haare sind dunkelblond; in den Achselhöhlen fehlt die Behaarung vollkommen, am Genitale zeigen nur die großen Labien eine sehr kümmerliche lanugoartige Behaarung. Die kleinen Schamlippen sind kaum angedeutet, das ganze äußere Genitale ist außergewöhnlich klein, der Mons Veneris kaum angedeutet. Die Mammae sind klein, reine Fettbrüste, die Warzen sind gut entwickelt. Links findet sich unter der Mamma eine runzelige rudimentäre Brustwarze. Die Ohrläppchen sind angewachsen; am Auge keine Bildungsfehler; keine Hornhauttrübung. Iris blau, gut gezeichnet, nicht verwachsen. Pupillen zentral gelagert, gleichweit, rund, reagieren gut. Nasenwurzel nicht eingesunken; in Nase, Mundhöhle und Rachen nichts Abnormes; der adenoide Rachenring gewiß nicht hypertrophisch. Geruch, Geschmack, Gehör, Sehvermögen normal. — Hals kurz, ziemlich schmal. Weder hier noch anderswo am Körper irgend eine geschwellte Lymphdrüse. Venen nicht abnorm gefüllt, ohne eigene Pulsation. Der Puls des Aortenbogens ist in der Drosselgrube deutlich tastbar. Keine Struma.

Brustkorb ziemlich breit, symmetrisch, unten etwas ausgeweitet, kurz; die Lungen ohne krankhaften Befund, die unteren Ränder etwas höherstehend, gut verschieblich. Die Herzspitze steht im 6. Interkostalraume, ihr Stoß ist verbreitert und reicht bis zur vorderen Axillarlinie nach außen; an der Spitze tastbares systolisches Schwirren. Herzdämpfung nach links bis zum äußersten Rande der Herzspitze, nach oben bis zur 3. Rippe, nach rechts bis zum rechten Brustbeinrande. An der Spitze nach dem lauten ersten Ton ein sehr langgezogenes systolisches Geräusch, das auch an der Trikuspidalis und Pulmonalis noch deutlich hörbar ist, weniger an der Aorta. Der zweite Ton ist überall rein, aber auch an der Pulmonalis nicht wesentlich verstärkt, wenngleich lauter als an der Aorta. Die peripheren Gefäße nicht abnorm klein, weich, der Puls ist von normaler Beschaffenheit und Spannung.

Das Abdomen zeigt unmittelbar unter dem Xyphoideus eine flache quere Furche und ist unterhalb dieser stark vorgewölbt, links mehr als rechts. Kleiner Nabelbruch. Keine Venenerweiterungen in der Bauchhaut, keine Haemorrhoiden, keine Varizen der unteren Extremitäten, nur leicht erweiterte Venen rückwärts in der Lendengegend. — Der starken Vorwölbung der linken Bauchhälfte entspricht ein ganz riesiger Milztumor. Seine obere Grenze steht in der mittleren Achsellinie an der 6. Rippe; der innere Milzrand tritt 3 Querfinger außen von der Mittellinie unter dem linken Rippenbogen hervor, zeigt 4 Querfinger oberhalb des Nabels eine tiefe Kerbe, überschreitet unmittelbar darnach die Mittellinie und steht in Nabelhöhe 3 Querfinger rechts von der Mittellinie; dann biegt er nach links und unten um, passiert $3\frac{1}{2}$ Querfinger unterhalb des Nabels

wieder die Mittellinie und bildet einen breiten Pol, dessen tiefster Punkt 4 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen und ebensoviel oberhalb der Symphyse steht. In der linken Flanke ist weit rückwärts der plumpe hintere Milzrand polsterartig zu tasten. Die Milz ist stark konvex, massig, derb, aber nicht schmerzhaft; trotz ihrer Größe ist sie leicht beweglich. — Auch die L e b e r ist vergrößert; sie reicht von der 6. Rippe an bis 4 Querfinger unter den Rippenbogen herab, welchem annähernd parallel ihr unterer Rand verläuft. Sie ist etwas derb, nicht schmerzhaft. Der von diesen beiden Schwellungen nicht eingenommene Raum im Abdomen schallt tympanitisch, auch die Flanke. Etwas Abnormes ist in diesen Gebieten nicht nachzuweisen. — Der Bauchumfang beträgt in Nabelhöhe beim Liegen 95, beim Stehen 99 cm; die Entfernung von der Spitze des Xyphoideus bis zum Nabel 17, vom Nabel zur Symphyse 16 cm.

An den unteren Extremitäten finden sich innen und außen um die Knöchel und im Bereiche des unteren Drittels der Unterschenkel ausgedehnte, unregelmäßig begrenzte, zum großen Teile pigmentierte und atrophische Narben, innerhalb welcher an einzelnen Stellen noch oberflächliche Geschwürbildung besteht: eine kleine Schrunde an der linken Ferse und ein oberflächliches Geschwür von Zweikronenstückgröße mit schmierigem Belag rechts außen am Unterschenkel. Die Narben sind nirgends auf dem Knochen fixiert. Das untere Tibiaende erscheint namentlich links etwas verdickt. Die Röntgenuntersuchung ergibt jedoch bezüglich Knochenstruktur eine Rarefikation der Knochenbälkchen im distalen Tibia- und Fibulaende sowie im oberen Anteile des Fersenbeinkörpers. — Kleine rostbraune Pigmentflecken und kleine atrophische Narben finden sich auch am oberen Ende und an der Innenseite der linken Tibia.

Nervensystem ohne Befund. — Harn in normaler Menge, enthält Spuren von Nukleo- und von Serumalbumin, ohne Nierenelemente im Zentrifugate. Kein Zucker, keine Indikanvermehrung, k e i n Urobilinogen. Im Stuhle chemisch kein Blut nachweisbar, auch sonst nichts Abnormes. Die W a s e r m a n n s c h e R e a k t i o n i s t v o l l k o m m e n n e g a t i v.

Die morphologische Blutuntersuchung ergibt am 3-X-1910 folgenden Befund:

R. = 2,659.000, Hb. (Sahli corr.) = 42%, FJ. = 0.79; W. = 10.730, darunter: Pol. Neutr. = 63.78%, Neutr. Myel. und Myelbl. zus. = 0.41%, Eos. = 1.65%, Mz. = 1.65%, Gr. E. = 5.18% und Ly. = 27.33%. Nol. = 20—25 im mm^3. — Im Trockenpräparate ist zunächst das Auffälligste, daß die Erythrozyten in Bezug auf Größe entschieden hinter der Norm deutlich zurückbleiben, was durch den Vergleich mit normalem und andersartig anaemischem Blute besonders deutlich wird; dabei sind die Größenunterschiede gering, Poikilozytose kaum angedeutet, der Haemoglobingehalt erscheint in den meisten Zellen geradezu normal zu sein, welcher Befund bei der herabgesetzten Erythrozytengröße mit dem etwas herabgesetzten Färbeindex durchaus im Einklange steht. Nur äußerst wenige Zellen sind haemoglobinarm. Sehr zahlreich findet sich geringgradige Polychromasie, zum Teile in deutlich gequollenen, die normale Größe aber nur ganz ausnahmsweise überschreitenden Zellen. Basophile Granulierung ist nicht zu sehen. An den Leukozyten ist morphologisch kaum eine Abnormität festzustellen, es finden sich nur auffällig viele Mastzellen und einzelne neutrophile Myelozyten, sowie unreife lymphoide Zellformen, wahrscheinlich Myeloblasten. Blutplättchen in annähernd normaler Zahl.

Ich hatte von Anfang an in erster Linie an die Möglichkeit einer hereditären Lues gedacht, und obwohl nun der befragte Spezialist aus den Geschwürbildungen und Narben an den Unterschenkeln keinerlei Anhaltspunkte für Lues gewann und sich eher dagegen aussprach, obwohl auch der Röntgenbefund gegen diese Annahme zu verwenden war und die Wassermann-Reaktion negativ ausfiel, fühlte ich mich doch verpflichtet, noch therapeutische Versuche als diagnostisches Hilfsmittel heranzuziehen, ließ auf das größere Geschwür am rechten Unterschenkel ein graues Pflaster legen und gab innerlich Jod. Auf dieses reagierte die Patientin aber mit Schnupfen, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit, so daß die Darreichung trotz einer eingeschalteten Pause im ganzen kaum 1 Woche durchgeführt werden konnte. Auch das Geschwür wurde durch das Quecksilberpflaster gereizt, nicht gebessert, so daß ich nunmehr die Idee der Lues vollkommen fallen lassen mußte.

Da andererseits die Patientin von ihrem behandelnden Arzte mit der Voraussage zu uns geschickt worden war, sie werde mit Röntgen behandelt werden und werde davon einen großen Nutzen haben, mußten wir uns auch zu einer mehrmaligen Bestrahlung der Milz entschließen; denn die Kranke setzte ihre ganze Hoffnung darauf. Nebenbei erhielt sie aber auch Eisen-Arsenpillen mit 1—1½ mg. Acid arsenicosum pro die. Am 16-X. ergab eine zweite Blutuntersuchung: R. = 2,455.000, Hb. (Fl.-M.) = 39%; W. = 9130. und auch morphologisch einen annähernd unveränderten Befund.

Ende Oktober zeigte sich wieder ziemlich unvermittelt eine deutliche Gelbfärbung der Skleren und des Gesichtes. Im Harn war Urobilinogen bis zur Verdünnung mit gleichen Teilen Wasser spektroskopisch nachweisbar. Der übrige Befund klinisch unverändert. Blutbefund am 1-XI.: R. = 2,894.000, Hb. (Fl.-M.) = 44—45%, W. = 9050.

Bisher war ein Turnus von 3 Bestrahlungen der Milz gemacht worden; im folgenden Monate wurden noch zwei solche Serien durchgeführt und die Arsenpillen weitergegeben. Die Patientin fühlte sich subjektiv nach Aussetzen des Jods sehr wohl, hatte guten Appetit und sonst keine Beschwerden, meinte auch, ihr Bauch sei etwas kleiner geworden, was aber objektiv nicht bestätigt werden konnte. — Gegen den 20. November trat wieder deutlichere subikterische Färbung auf, ohne sonstige Störung des Allgemeinbefindens. Im Harn wieder Urobilinogen bis zur Verdünnung mit gleichen Teilen Wasser. — Blutbefund vom 25-XI.:

R. = 3,436.000, Hb. (Sahli corr.) = 54—55%, F.J. = 0.80; W. = 8630, davon: Pol. Neutr. = 69.10%, Neutr. Myel. = 0.26%. Eos. = 0.65%, Mz. = 0.77%, Gr. E. = 5.92% und Ly. = 23.30%. Erbl. = ca 60 im mm^3, ausschließlich Normoblasten. Morphologischer Befund vollkommen unverändert gegenüber der ersten Untersuchung.

Die Kranke verließ am 30-XI. gebessert das Sp tal und ich habe seither keine Nachricht von ihr erhalten.

Was denken Sie sich, meine Herren, über diesen Fall?

Wir werden wohl auf dem Wege der Ausschließung vorgehen und zunächst feststellen müssen, was er sicher n i c h t ist. Ich habe zunächst an Lues gedacht und es wurde alles getan, um über diese Frage Klarheit zu erhalten. Sie muß nun mit n e i n beantwortet werden; Lues ist nach allen schon in

der Krankheitsgeschichte enthaltenen Untersuchungsergebnissen auszuschließen. Ebenso wohl jede Form von Zirrhose mit außergewöhnlich großem Milztumor. Und weiterhin glaube ich wohl auch, daß wir die Tuberkulose und andere Formen von Granulomatose werden ausschließen müssen; der Mangel jeder Heredität und jeder anderweitigen Lokalisation, sowie der Verlauf, die Dauer von beinahe 30 Jahren und die ständige Fieberfreiheit sind wohl Gegenbeweise genug. Auch als Banti'sche Krankheit im Sinne ihres Entdeckers kann man unseren Fall nicht bezeichnen, einerseits schon wegen des Blutbildes, das manche Kennzeichen trägt, welche Banti ausdrücklich seinen Krankheitsfällen abspricht (Erythroblasten, Myelozyten), und zweitens mit Rücksicht auf den Krankheitsbeginn.

Denn wenn man die Krankheitsgeschichte genau studiert, so ist es unverkennbar, daß unsere Krankheit eine nachweisbare Ätiologie besitzt: die im Alter von 6 Jahren durchgemachte Scharlachinfektion, welche ohne deutlichen Ausschlag verlief, sich vielmehr «nach innen schlug» und das Kind so schwer krank machte, daß man an seinem Aufkommen zweifelte. Es erfolgte zweimalige Wassersucht, mit «Bauch- und Herzbeutelwassersucht», und seither ist das früher blühende Kind, das größte unter seinen Genossinnen in der Schule, in der Entwicklung auffällig zurückgeblieben und es ist eben auch seit damals der volle Leib des Kindes aufgefallen. Auf diese Erkrankung müssen wir also sowohl die Hypoplasie als die Milzschwellung zurückführen, daran wird sich bei der vollen Klarheit der anamnestischen Angaben, die ich ausschließlich deswegen so ausführlich wiedergegeben habe, nicht zweifeln lassen. Und die damalige Erkrankung war ohne Frage eine Scharlachsepsis, welche offenbar zu Nephritis, zu einer Endokarditis und möglicherweise auch zu einer Perikarditis führte.

Diese septischen Lokalisationen allein aber vermöchten auch noch nicht, die hochgradige Milzschwellung zu erklären; ich denke vielmehr daran, daß es sich um eine septische Phlebitis im Bereiche der Pfortader, speziell vielleicht in der Milzvene gehandelt haben müsse. Sie sollen später gleich an weiteren hochinteressanten Beispielen sehen, daß Phlebitiden im Pfortadergebiete zu derartig großen Milztumoren und in weiterer Folge, allerdings sonst auf dem durchaus klaren Wege intestinaler Blutungen, auch zu langedauernden und schweren

anaemischen Zuständen zu führen vermögen. In unserem Falle aber bleibt die Entstehung der Anaemie selbst unklar, auch wenn wir einen pylephlebitischen Milztumor als höchstwahrscheinlich, ja geradezu als sicher annehmen wollen. Blutungen kommen hier gewiß nicht in Betracht.

Der Verlauf der Anaemie in Form von kleinen Nachschüben, die immer mit deutlicherer gelber Hautfarbe und mit subikterischer Verfärbung der Skleren einhergehen, läßt vielmehr auf haemolytische Vorgänge schließen, welche sich dann unter dem Einflusse von Giftstoffen entwickeln müßten, die ihre Entstehung oder ihr Wirksamwerden jedenfalls der Milz verdanken — in ähnlicher Weise, wie das Banti für die Fälle der nach ihm benannten Krankheit annimmt. Es könnte sich also in dieser Hinsicht um eine Analogie zur Banti'schen Krankheit handeln, nicht aber um sie selbst. Auch durch thrombophlebitische Vorgänge im Pfortadergebiete können ja wohl leicht histologische Veränderungen in der Milz hervorgerufen werden, welche eine Schädigung oder gänzliche Umgestaltung der Organfunktion herbeiführen könnten; und auf diese Weise vermöchte die Milz auch hier in analoger, wenn auch pathogenetisch zweifellos verschiedener Weise wie beim Morbus Banti den Ausgangspunkt des haemopathologischen Symptomenkomplexes darzustellen.

Ich bin leider auf diese Idee erst ein halbes Jahr nach Entlassung der Kranken aus dem Spitale gekommen, als ich mir ihre Geschichte eben für diese Vorlesungen zurechtlegte. Je mehr ich mir die Sache aber seither überdenke, desto sicherer werde ich in meiner Auffassung, und das um so mehr, als mir inzwischen durch die schon früher zitierte Arbeit Michelis*) eine neue Beobachtung von Banti**) vermittelt wurde, bei welcher es sich um einen großen Milztumor mit den erst nachträglich als solchen erkannten haematologisch-morphologischen Erscheinungen eines haemolytischen Ikterus handelte. Die Kranke wurde schon 1903 splenektomiert und dadurch geheilt. — Banti bezeichnet diesen Fall als «haemolytische Splenomegalie» und trennt ihn strenge vom Morbus Banti.

*) Wiener klin. Wochenschr., 1911, Nr. 36.

**) Rivista critica di Clinica medica, 1911, Nr. 12 und klinisch-therapeutische Wochenschrift, 1912.

Sehen wir uns das blutmorphologische Bild unseres Falles an, so zeigt es unverkennbar die meisten Züge des haemolytischen Ikterus bezw. der haemolytischen Anaemien dieses pathogenetischen Typus: durchschnittliche Verkleinerung der Erythrozyten, hohen Färbeindex, reichliche Polychromasie, Normoblasten, Myelozyten — es fehlen uns nur die ganz spezifischen Proben auf herabgesetzte Erythrozytenresistenz und Autoagglutination, welche ich eben nicht machte, weil ich ursprünglich mich in ganz anderen diagnostischen Bahnen bewegte. Auch der klinische Verlauf mit den anfallsweisen Verschlimmerungen bei gleichzeitiger Gelbfärbung der Haut und der Skleren spricht unverkennbar in diesem Sinne. Wir haben auf der Abteilung nur zwei ganz minimale solche Anfälle gesehen und haben beide Male das Auftreten des sonst nicht vorhandenen Urobilinogens im Harne festgestellt, wenn auch nur in geringer Menge.

Ich bin also heute auch ohne allseitige diesbezügliche Untersuchung überzeugt davon, daß es sich bei der Kranken um eine haemolytische Anaemie vom Typus des haemolytischen Ikterus handelt, und daß den Ausgangspunkt dieser Veränderung eine Funktionstörung der Milz, wahrscheinlich im Gefolge einer durch Scharlachsepsis erzeugten Pylephlebitis darstellt. — Schwer zu erklären ist aber immerhin auch bei dieser Annahme die auffällige Hypoplasie der Sexualorgane, man müßte denn annehmen, daß ebenso wie im Bereiche der Milzvene, so auch im Venengebiete des kleinen Beckens phlebitische Prozesse abgelaufen seien, welche als solche wieder die Hypoplasie der Geschlechtsorgane bedingten; die Störung der sonstigen Entwicklung, namentlich während der Zeit, in welcher andere Mädchen ihre Pubertätsreifung durchmachen, läßt sich ja ohneweiters auf die mangelhafte Ausbildung der Ovarien und den Ausfall einer entsprechenden inneren Sekretion seitens dieser Organe zurückführen.

Das soll nur ein ganz unverbindlicher Versuch sein, einen sonst völlig unklar bleibenden Fall in einer den Tatsachen nicht Gewalt antuenden Weise zu deuten. Erwähnen möchte ich noch, daß auch ich mich ebensowenig wie M i k u l i c z entschließen konnte, der Kranken zu der von ihr sehr gewünschten Operation zu raten. Nach dem eben gemachten Deutungsversuche könnte ja allerdings erwartet werden, daß mit der Entfernung der Milz auch die immer wiederkehrenden

Nachschübe der Anaemie verschwinden; aber ich habe immer eine Scheu, ein hypoplastisches Individuum, auch wenn sich wie hier kein Anhaltspunkt für Thymuspersistenz ergibt, einer längerdauernden Narkose und der Shokwirkung eines großen abdominalen Eingriffes auszusetzen, so daß mir das Risiko hier zu groß erscheint.

Der oben erwähnte Fall von Banti und auch der mit vollem Erfolge operierte Fall von Micheli haben mich in meiner ablehnenden Haltung allerdings etwas wankend gemacht. Micheli sah in seinem Falle eines erworbenen spleno-haemolytischen Ikterus nach der Entfernung der Milz volle Gesundung eintreten, die Erythrozytenresistenz und das morphologische Blutbild wie mit einem Schlage normal werden, und er sieht sonach in der Minderwertigkeit der Erythrozyten nur eine sekundäre Folge der von der Milz herstammenden Giftwirkung.

Ich werde es mir aus diesen Gründen angelegen sein lassen, die Patientin wieder einmal zur Ergänzung der klinischen bezw. haematologischen Untersuchung nach Wien zu bringen; und sollten sich dann alle meine Annahmen bestätigen, so könnte auch die Frage der Splenektomie wieder erwogen und anders beantwortet werden als bisher.

* *

Die Erörterung dieses Falles leitet mich hinüber zu einer anderen interessanten Beobachtung, bei welcher es mir meiner Überzeugung nach gelungen ist, die vordem vollkommen unklare Entstehung eines großen Milztumors aufzuklären und damit eine richtige Deutung des bis dahin unerklärt gebliebenen Krankheitsbildes herbeizuführen; allerdings war es leider unmöglich, durch die Klarstellung der Sachlage dem Kranken zu nützen.

Es handelt sich um einen Knaben, Ernst T., den ich im Alter von 10 Jahren am 29-I-1901 zum ersten Male sah.

Das Kind hatte schon seit dem ersten Lebensjahre einen Milztumor und bekam damals von Kassowitz Lebertran. Vor mindestens 6 Jahren war die Milzschwellung bereits größer als jetzt. Die Eltern des Kleinen reisten in ganz Österreich und Deutschland umher, um für ihr Kind Hilfe zu finden. Zumeist wurde «Pseudoleukaemie» diagnostiziert, es wurde von Arsenbehandlung, von Arseninjektionen in die Milz und von deren Exstirpation gesprochen. Aber kein Chirurg konnte sich entschließen, die Operation bei der unklaren Sachlage zu machen, so auch Czerny in Heidelberg nicht.

Im Frühjahr 1900 bekam dann das Kind zweimal nacheinander eine bedeutende Haematemesis, wobei jedesmal $1^{1}/_{2}$—$1^{3}/_{4}$ l einer blutigen, mit Speiseresten vermengten Flüssigkeit erbrochen worden sein soll. Es bestanden vorher keine irgendwie auf Geschwür verdächtigen Magenbeschwerden; das Kind wurde aber trotzdem auf Ulkusdiät gesetzt und erholte sich sehr langsam. Nach den Blutungen war es längere Zeit hindurch leichenfahl gewesen; vollständige Erholung erfolgte erst im Sommer in Bad Fusch; das Kind sah wieder blühend aus wie vorher. Erst seit Neujahr 1901 etwa soll der Knabe etwas husten und wieder ein wenig schlechter aussehen.

Die Untersuchung ergab damals: Etwas kleiner, nur wenig blässer aussehender, gut genährter und frischer Bursche. Am Halse links eine kleine lineare Narbe. Der Schädel zeigt Reste von geringer Rachitis, ebenso sind die Verbindungstellen von Rippenknochen und Rippenknorpel etwas verdickt, vielleicht auch die Fußknöchel; sonst aber fehlen alle Zeichen einer irgendwie stärkeren Rachitis, insbesondere jede Verkrümmung der Extremitäten und der Wirbelsäule. Keine Drüsenschwellungen und auch sonst keine nachweisbaren Hyperplasien im lymphatischen Apparate. Das Knochensystem ist nirgends schmerzhaft, auch der Brustbeinkörper nicht. Lungen und Herz ohne jeden krankhaften Befund; keine Dämpfung über dem Manubrium sterni.

Der Nabel erscheint auffällig groß, narbig. Der Bauch ist durch einen großen, ziemlich weichen Milztumor aufgetrieben, der 1—2 Querfinger über die Mittellinie nach rechts reicht und dessen Pol unterhalb der Höhe der Spina anterior superior steht. Die Milz ist nicht schmerzhaft, scheint ziemlich dick zu sein. Der untere Leberrand ist etwa 1 Querfinger unterhalb der Rippenbogenlinie zu tasten, scharfrandig, weich, nicht schmerzhaft. Keinerlei Befund von seiten des Magens und Darmes, normaler Harnbefund.

Im Blute ergab sich das Bild einer zwar deutlichen, aber ganz geringgradigen Anaemie: Die roten Blutkörperchen sind höchstens normalgroß, zeigen mäßige und nicht zahlreiche Größenunterschiede, und nur ausnahmsweise findet sich ein Poikilozyt; sie sind in etwas ungleichem Grade, aber stets nur um ein geringes blässer als normal.

R. = 5,410.000, W. = 2110, darunter 30.13% Ly., keine pathologischen Zellformen, sehr wenig Eosinophile. Der Haemoglobinwert ist nicht notiert, nach dem Trockenpräparate möchte ich ihn unter Berücksichtigung der Erythrozytenzahl auf 70—80% der Norm schätzen.

Bei dieser ersten Untersuchung konnte ich zu einer halbwegs wahrscheinlichen Deutung des Falles nicht kommen; auch Hofrat v. Neusser nicht. Wir hielten doch dafür, daß es sich um die Kombination eines Magengeschwüres mit einem ätiologisch vollkommen unklaren Milztumor handle. — Ich sah dann den Kranken nicht bis zum 10-V-1902. Der Vater gab an, daß der Kleine neuerlich im Oktober 1901 und im April 1902 Darmblutungen bekommen habe, ohne Bluterbrechen und ohne irgendwelche Magenbeschwerden.

Ich beschäftigte mich nun noch einmal genauer mit der Anamnese des Kranken und brachte heraus, daß das Kind ca. 3 Wochen nach der Geburt eine Nabeleiterung bekam, welche sich sehr lange hinzog. Im Verlaufe derselben stellten sich dann auch Eiterungen an verschiedenen Stellen im Lymphdrüsenapparate, namentlich beiderseits am Halse ein, und nach monatelanger Dauer des offenkundig pyaemischen Prozesses wurde der Kleine am Nabel und

an den Halsdrüsen von **Weinlechner** operiert, worauf es endlich zur Ausheilung kam. Kurz darnach wurde bereits der Milztumor festgestellt.

Diese anamnestische Angabe, welche bisher von allen Seiten mißachtet worden war, beleuchtete mir nun wie ein Blitzlicht die ganze Sachlage. Die Nabelvene mündet ja in den linken Hauptast der Pfortader, die Eitererreger mußten also, da es zu einer Pyaemie kam, in die Pfortader gelangt sein und hatten offenbar eine Pylephlebitis erzeugt, welche zwar gewiß nicht zu einer gänzlichen Verödung, aber doch zu einer Verengerung oder teilweisen Verödung der Pfortaderbahnen führte. Daher der Milztumor, welcher in solchen Fällen ja zum großen Teile durch Blutstauung erzeugt sein kann, und daher auch die wiederholten Blutungen aus dem Magen-Darmtrakte. Offenkundig waren, wie bei einer Verengerung des Pfortadersystemes durch eine schrumpfende Leberzirrhose, auch hier bedeutende kollaterale Venenerweiterungen im Magen und Dünndarm entstanden, und aus diesen Varizen waren dann die wiederholten Blutungen erfolgt — wie bei einer Zirrhose. So ließen sich die ohne vorausgehende Symptome von seiten des Magens und Darmes unvermittelt auftretenden Blutungen und der Milztumor durch eine gemeinsame Ursache zwanglos erklären.

Ich suchte jetzt neuerdings auch nach weiteren kollateralen Venenerweiterungen in der Bauchhaut, im lumbalen und rektalen Venengebiete; es ergaben sich aber nirgends sichtbare Erweiterungen. Der Milztumor reichte jetzt nur knapp bis zur Mittellinie und bei Rückenlage bis 1 Querfinger unter die Nabelhorizontale; er ist also unter dem Einflusse der Darmblutungen sichtlich kleiner geworden, was der Vater in der Folgezeit immer wieder beobachten konnte. Der übrige Befund einschließlich jenes an der Leber ist unverändert, nur ist der Knabe jetzt ganz wesentlich blässer als im Vorjahre. — Eine Gesamtblutuntersuchung 2 Wochen später, am 25-V-1902 lieferte folgenden Befund:

R. = 3,360.000, Hb. (Fl.) = 39—40%, FJ. = 0.60; W. = 2420, mit 23.40% Ly. Im Trockenpräparate jetzt ausgesprochene Blässe der Erythrozyten; Größen- und Formunterschiede nicht wesentlich stärker als früher, aber es finden sich öfters etwas gequollene Zellen und vereinzelte Normoblasten. Unter den Leukozyten sind nur ziemlich zahlreiche Plasmazellen vorhanden, keine anderen krankhaften Formen.

Der Patient ging auf den Semmering und erholte sich wieder sehr gut, so daß er im Herbste 1902 keinerlei Beschwerden hatte und in die Schule gehen konnte. Ende Jänner 1903 wurde er wieder hie und da «unwohl», einmal klagte er auch über Schwindel und wurde dabei hochgradig blaß, so daß er horizontal gelagert werden mußte. Er hatte vorher und nachher keinerlei Magenbeschwerden, auch kein Erbrechen; der Appetit war förmlich unmittelbar nach dem Schwindelanfalle wieder ein vortrefflicher. Der Stuhl wurde die ersten Tage nicht beobachtet, erst am 7-II-1903 wurde ein auffällig dunkler knolliger Stuhl festgestellt.

An diesem Tage sah ich den Knaben. Er war deutlich blaß, hatte am Herzen ein spurweises systolisches Geräusch, die Milz reichte gerade bis zur Mittellinie und einen Querfinger unter die Nabelhorizontale herab, war also genau so groß wie im Mai des Vorjahres. Knochensystem nicht schmerzhaft. Vom Blute wurden nur Nativ- und Trockenpräparate hergestellt, die ein vollentwickeltes Bild einer Chloranaemie mittleren Grades mit niedriger Leukozytenzahl aufwiesen; keine Erythroblasten. Den Haemoglobingehalt schätzte ich

auf 40—50%. — Ungefähr gleich war das Bild 3 Monate später, am 6-V-1903; vollentwickelte Chloranaemie und Leukopenie (2470 W. im mm³ mit 35.1% Ly.).

Nachdem auch v. Eiselsberg gerade um diese Zeit bei einer zu diesem Zwecke herbeigeführten Besprechung einen operativen Eingriff abgelehnt hatte, sah ich den Kranken nicht mehr bis zum 23-I-1906. Da wurde ich zu ihm gerufen, weil es ihm sehr schlecht ginge. Er hatte am 14. und 15. Jänner eine schwere Magen-Darmblutung gehabt, wobei sich die Milz deutlich verkleinert hatte, um bald darnach wieder annähernd zur früheren Größe anzuwachsen. — Der junge Mann, der in den 5 Jahren, die ich ihn kannte, entschieden in der Körperentwicklung zurückgeblieben war, sah jetzt elend aus und bot alle Zeichen einer höchstgradigen Anaemie mit starker Tachykardie und lauten, zum Teile kratzenden (pneumokardialen) akzidentellen Geräuschen am Herzen.

Am 27-I. wurde K. Ewald und einige Tage später auch der pathologische Anatom Paltauf zu einer gemeinsamen Besprechung wegen eventuellen operativen Eingreifens beigezogen. Alle mußten zugeben, daß meine Deutung des Krankheitsbildes die einzig wahrscheinliche sei, konnten sich aber ebensowenig für einen Erfolg eines operativen Vorgehens verbürgen wie ich, da ja die Entfernung der Milz nicht zugleich die Entfernung des Hindernisses im Pfortaderkreislaufe bedeutet hätte. Bemerkenswert ist nur, daß bei diesen wiederholten Untersuchungen eine beetartige, druckempfindliche Erhabenheit am inneren Milzrande und an ihrer vorderen Fläche festgestellt wurde, welche als erhaben vorspringender Infarkt gedeutet werden mußte; ihr Auftreten war von neuen Magen-Darmblutungen begleitet.

Ende Jänner 1906 hörten zwar die Blutungen auf, aber das Krankheitsbild blieb außerordentlich schwer. Das Kind mußte dauernd zu Bette liegen, war höchstgradig anaemisch und fieberte. Am 3-III. wurde auch noch Chvostek einem Konsilium beigezogen. Es bestand jetzt schon allgemeiner Hydrops mit gedunsenem Gesichte, Augenlidödem und geringem Aszites. Am Herzen typischer anaemischer Galopp; noch immer Temperatursteigerungen. Milzinfarkt nicht mehr als erhabene Stelle nachzuweisen. — Unter Eisen-Arsenbehandlung besserte sich in den nächsten Wochen der Zustand so weit, daß das Kind noch nach Abbazia gebracht werden konnte, weil der Aufenthalt im Süden ihm früher immer wohlgetan hatte. Diesmal war natürlich kein Erfolg zu verzeichnen. Während des Aufenthaltes daselbst traten neue Blutungen auf, denen der arme Junge endlich erlag.

Wie es schon der Zufall fügt, hatte derselbe Kollege, welcher den eben besprochenen kleinen Ernst T. behandelt hatte, im letzten Frühjahr (1911) Gelegenheit, ein Analogon zu ihm zu sehen, und die Liebenswürdigkeit, mich ebenfalls zu diesem Krankheitsfalle beizuziehen.

Es handelte sich wieder um einen 10-jährigen Knaben, welcher als neugeborenes Kind eine Nabeleiterung hatte und touchiert wurde. Er hatte darauf hin 3 Wochen lang Fieber, endlich kam ein Abszeß in der Gegend des linken Hüftgelenkes zum Vorschein, der mehrmals tief eingeschnitten werden mußte und erst nach Monaten schließlich heilte. Das Kind entwickelte sich dann erträglich, hatte aber ein kürzeres linkes Bein. Ein bekannter Orthopäde hielt den Zustand für eine angeborene Hüftgelenksluxation und versuchte eine Ein-

richtung ohne Erfolg; nach einer später gemachten Röntgenaufnahme scheint es, daß durch die seinerzeitige Eiterung die Hüftgelenkskapsel zerstört wurde und der Kopf dann aus der unversehrt erhalten gebliebenen Pfanne nach oben gedrängt und dort fixiert wurde. Vor etwa 5 Jahren bekam das Kind, das lymphatische Wucherungen im Nasen-Rachenraum hatte, eine vorübergehende Blutung aus dem Munde; man leitete sie von eben diesen Wucherungen her. Dann war der Knabe wieder wohl bis Mitte März 1911. Damals bekam er Fieber infolge einer offenbaren leichten Adenoiditis. Kaum war diese im Abklingen, so trat ganz plötzlich Bluterbrechen ein, und zwar wurde eine ganz große Menge von schwarzem, geronnenem Blute erbrochen, der Angabe nach «ein ganzes Lavoir voll». Später nochmals Erbrechen einer geringeren Blutmenge. Es kam kein frisches Blut, es war auch kein Nasenbluten vorhanden, dem Kinde ist auch gar nicht bewußt, daß es vorher Blut von oben her geschluckt hätte.

Erst nach der Blutung entdeckte der eben deswegen gerufene Kollege einen ganz beträchtlichen Milztumor bei dem Kinde. Man weiß natürlich nichts davon, ob die Milzschwellung kleiner wurde als früher, weil man von ihr vordem überhaupt keine Ahnung hatte; es war nur aufgefallen, daß das Kind immer einen großen Leib hatte. Die ersten Stühle nach erfolgter Blutung waren schwarz, typische Blutstühle. Sehr bald nach der Blutung wurde ein Halsspezialist gerufen, welcher objektiv keinerlei lokalen Befund für eine aus dem Nasen-Rachenraum erfolgte Blutung vorfand. Später wurden ein Internist und ein Chirurg berufen, die aber doch wieder eine Blutung von oben her annehmen zu müssen glaubten.

Als ich dann den Knaben am 10-IV-1911 sah, fand ich ihn ausgesprochen anaemisch, von lymphatischem Habitus. Tonsillen etwas vergrößert, kleine Drüschen am Halse und im Nacken beiderseits, sonst aber nirgends. Keine Venenerweiterungen am Körper. Die linke Hinterbacke ist förmlich zerstört durch mehrfache tiefgreifende strahlige Narbenzüge. Lunge und Herz bis auf die Spur eines akzidentellen Geräusches ohne Befund. Im Abdomen ein großer Milztumor, der bis zur Nabelhorizontalen nach unten und bis fast zur Mittellinie nach innen reicht; typische Milzform; Organ derb, nicht schmerzhaft. Der übrige Befund vollkommen negativ. Im Blute das Bild einer mittelschweren Chloranaemie mit Leukopenie.

R. = 3,166.000, Hb. (Sahli corr.) = 43%, F.I. = 0.68; W. = 2750, darunter: Pol. Neutr. + Eos. = 49.59%, Mz. = 0.81%, Gr. E. = 11.29% und Ly. 38.31%. Im Harn nichts Pathologisches.

Es ist wohl für jeden, welcher den früheren Fall kennt, vollkommen offenkundig, daß es sich hier um ein volles Analogon zu jenem handelt, nur daß die zur Blutung führenden Varizen hier wahrscheinlich höher oben gelegen sein dürften, etwa im untersten Teile des Ösophagus. Denn es ist ja von vorneherein ganz ausgeschlossen, daß eine derart massige Blutung aus dem Nasen-Rachenraum hätte erfolgen können, ohne daß Blut aus Mund und Nase in frischem Zustande zum Vorschein gekommen wäre und ohne daß das Kind gewaltsam hätte die großen Blutmengen schlucken müssen. Kein Kind

von 10 Jahren würde über eine so außergewöhnliche und quälende Erscheinung geschwiegen haben. Dazu fand der bald darauf gerufene Spezialist an den adenoiden Wucherungen im Nasen-Rachenraume gar nichts, was eine so außergewöhnliche Blutung von hier aus hätte erklären können. Daß die später berufenen Herren trotzdem eine solche Annahme machten, ist gewiß nur auf die Unkenntnis der Gedankengänge zurückzuführen, welche ich mir in dem erstangeführten Falle in hundertfacher Überlegung als unabweislich zurechtgelegt hatte. Auch der behandelnde Arzt hatte sofort nach Entdeckung der Milzschwellung die meiner Überzeugung nach allein mögliche Deutung gefunden, indem er sogleich die Verbindung zwischen Nabeleiterung, Abszeß in der linken Hüftgelenksgegend, Milztumor und Bluterbrechen herstellte; und er blieb auch bei seiner Auffassung trotz der entgegenstehenden Meinungsäußerung der zwei Konsiliarärzte, welche die eine Nasen-Rachenraumblutung wünschende Familie herbeigerufen hatte.

Ich bemerke nur noch, daß ich im Herbst 1911 noch einen dritten, wahrscheinlich in dieses Gebiet gehörenden Fall gesehen habe, ein etwa 13jähriges Mädchen, das schon seit der frühesten Kindheit eine Milz- und Leberschwellung aufweist und bei dem die Milzvergrößerung im letzten Jahre bedeutend wuchs, worauf dann im September 1911 eine schwere Magen-Darmblutung erfolgte. — Der Vater der Kranken hatte Lues gehabt und war an Darmblutung, anscheinend infolge (luetischer?) Leberzirrhose mit großem Milztumor gestorben. Bei unserer Patientin war die Wassermann'sche Probe negativ, sie hatte aber bald nach der Geburt durch etwa 8 Monate eine «Furunkulose» und während dieser Zeit einen großen Abszeß in der einen Schulterblattgegend. — Im Blute fand ich das Bild einer uncharakteristischen Blutungsanaemie mittleren Grades und ich muß nach meinen Erfahrungen auch diesen Fall auf eine stenosierende Pylephlebitis zurückführen.

Ich glaube nach all dem Mitgeteilten nicht zu viel zu sagen, wenn ich die Meinung ausspreche, daß Erkrankungen im Pfortadergebiete öfter, als man das anzunehmen gewohnt ist, eine Rolle spielen in der Ätiologie unklarer Milzschwellungen. Wenn ich auch den Fall des Fräuleins Amalie M. nur ganz hypothetischerweise hieher rechnen kann, so glaube ich andererseits, daß die beiden letztangeführten Fälle, trotzdem

sie die endgültige Aufklärung durch eine Autopsie nicht erfahren haben, von keiner Seite in ihrer Deutung werden angezweifelt werden können.

Hier handelt es sich ja gewiß nicht um eigentlich haematologische Fragen, denn die Blutbilder spielen für die Beurteilung dieser Erkrankungen die geringste Rolle, sondern um Fragen einer sorgfältigen klinischen Beobachtung und namentlich um die genaueste Aufnahme von manchmal ganz belanglos erscheinenden Einzelheiten der Anamnese, selbst aus den ersten Tagen der Kindheit. Der Fall des kleinen Ernst T. hat mich gelehrt, daß man auch an Nabeleiterungen nicht achtlos vorübergehen darf, und so oft ich jetzt eine solche Angabe höre, greife ich immer zunächst nach der Milz. Wenn Venenerweiterungen in der Bauchhaut einen förmlich zwingen, an die Pfortader zu denken, wird ja die Erkenntnis ihrer Beteiligung nicht schwer; in jenen Fällen aber, wo eben diese kollaterale Bahn versperrt ist, zum Teile deshalb, weil sie gerade der Ausgangspunkt der Pfortadererkrankung ist, muß man eben Derartiges miterlebt oder wenigstens gehört haben, um auf die richtige Gedankenbahn zu gelangen.

*

Und nun gestatten Sie mir, Ihnen noch einen Fall vorzulegen, der mir zwar heute auch noch nicht klar ist, der aber unsere Gedanken vielleicht in fruchtbringender Weise wieder auf ein anderes Gebiet und auf eine andere Ätiologie chronischer Milztumoren hinüberzuleiten geeignet ist. Es handelt sich um eine gewissermaßen schon historische Kranke, da sie, wenn ich nicht irre, in der Arbeit Chvosteks über Milztumoren bei Chlorose mitgezählt wurde.

Therese St., ein hochgradig kyphoskoliotisches Mädchen, war vor Jahren auf der Klinik Neusser als «Reserl» jedermann bekannt. Sie kam zum ersten Male auf die Klinik, da sie noch Klinik Kahler hieß und Friedrich Kraus den zu Tode kranken Chef supplierte, im Februar 1893, damals 22 Jahre alt.

Sie gab folgende Vorgeschichte: Die Mutter der Kranken ist, als diese selbst 13 Jahre alt war, an Tuberkulose gestorben, der Vater und 2 Schwestern sind gesund. Die Kranke lernte erst mit 3 Jahren gehen und machte dann später Masern durch, war aber sonst gesund, ihr Wuchs soll ein vollkommen aufrechter gewesen sein. Nach dem Tode ihrer Mutter mußte sie selbst für sich sorgen und kam, 14 Jahre alt, vom Lande in die Lehre als Federnschmückerin; sie mußte von 7 Uhr früh bis 7 Uhr abends sitzend arbeiten, und von dieser Zeit an

entwickelte sich im Verlaufe der Jahre ihre jetzige Rückgratverkrümmung. Außerdem wurde das Mädchen bald blässer als früher, ermüdete leicht, war aber unter zeitweiliger Anwendung von Eisentropfen immer noch arbeitsfähig. Im 18. Lebensjahre trat die Menstruation auf; sie war anfangs regelmäßig, später recht launisch, öfters einige Monate lang aussetzend, je nach dem Allgemeinzustande. Im September 1892 Steigerung aller Beschwerden; die Blässe nahm rasch zu, die Hautfarbe wurde gelblich, die Menstruation blieb ganz aus; der Appetit wurde schlechter, das Körpergewicht nahm rasch ab, ebenso ihre Kraft; bei aufrechter Körperhaltung traten leicht Ohrensausen und Schwindel auf, bei der geringsten Anstrengung Herzklopfen und Atemlosigkeit, so daß die Kranke die Arbeit aufgeben und schließlich das Krankenhaus aufsuchen mußte. Husten und Schweiße fehlten. Patientin war nie in einer Malariagegend und hat auch nie an Wechselfieber oder einer ihm ähnlichen Krankheit gelitten; ebensowenig sind jemals Blutungen irgendwoher aufgetreten. Schmerzen im Bauche oder auch nur Spannung daselbst und das Vorhandensein einer Geschwulst hat sie nie bemerkt.

Der Befund ergab eine typische schwere Kyphoskoliose, im Brustteil dextrokonvex; sonst keine wesentlichen rachitischen Veränderungen am Knochensysteme, welches nirgends druckschmerzhaft war. Sonst war das klinische Bild einer recht schweren Anaemie vorhanden mit leicht gedunsenem Gesicht, aber ohne Ödeme. Neigung zu subfebrilen Temperaturen, die aber niemals 38⁰ erreichten. Geringfügige Drüsenschwellungen im Nacken, sonst nirgends. Augenhintergrund nur blaß, sonst keine Veränderung. Tonsillen nicht vergrößert, in den Drosselvenen leichtes Nonnensausen. In den Lungen nichts Krankhaftes, am Herzen bei geringer Erweiterung ein lautes akzidentelles systolisches Geräusch. Im Abdomen ein großer Milztumor, dessen obere Dämpfungsgrenze im 7. Interkostalraum liegt, dessen innerer Rand einwärts von der linken Mamillarlinie senkrecht nach unten verläuft und dessen Pol handbreit unter der Nabelhorizontalen steht, während der hintere Rand in der hinteren Axillarlinie zu tasten ist. Leber nicht vergrößert, kein Aszites; im Harn fragliche Eiweißspuren.

Im Blute fanden sich bei der Aufnahme:

R. = 2,660.000, Hb. = 20% und W. = 4000; darunter auffällig wenig Polymorphkernige und viel Lymphozyten; erst nach langem Durchsehen vieler Präparate ein Normoblast (Kraus). Bei der klinischen Vorstellung am nächsten Tage wurde die vorsichtige Diagnose gestellt: Intumescentia lienis, Lymphomata colli. Anaemia gravis.

Auf der Klinik besserte sich der Zustand, nachdem er zunächst eine Woche stationär geblieben war, unter Behandlung mit Levicowasser geradezu rapid; die Farbe wurde weniger gelblich, dann allmählich rosig, das Gewicht nahm zu, die Erythrozytenzahl war am 19-III. bereits auf 3,580.000 gestiegen und am 10-IV. sind vermerkt: R. = 4,345.000 und Hb. = 75%. Die Milzschwellung dagegen blieb bis auf geringe, offenbar zufällige Schwankungen annähernd gleichgroß. Am 12-VI-1893 wurde die Kranke gebessert entlassen.

Am 15-VII-1897 kam die Patientin zum zweiten Male auf der Klinik Neusser zur Aufnahme. Sie hatte sich recht wohl gefühlt. Da trat im März 1896 eine 6-wochige starke Genitalblutung auf und während dieser Zeit wurde die Kranke wieder sehr blaß, matt und schläfrig, bekam Kopfschmerzen, Augenflimmern und Schwindelanfälle und verlor den Appetit. Die folgenden Menstrualblutungen dauerten 10 Tage und dann blutete Patientin mit kurzen

Pausen weiter, wobei alle Beschwerden sich derart steigerten, daß Patientin sich wieder ins Krankenhaus aufnehmen lassen mußte.

Sie war jetzt höchstgradig anaemisch, wachsbleich, gedunsen und ich erinnere mich noch heute ganz lebhaft daran, wie sie ihrer Dyspnoe wegen hochgelagert war und wie sie uns Ortner damals eines diastolischen akzidentellen Herzgeräusches wegen, das in der Präkordialgegend und an der Herzbasis neben einem schabenden systolischen Geräusche sehr deutlich hörbar war, als ein selten Ding vorstellte. Sie hatte natürlich eine deutliche Herzerweiterung, hatte große negative Venenpulse und lautes Nonnensausen; ausdrücklich vermerkt ist aber in der Krankheitsgeschichte, daß der Aortenbogen in der Drosselgrube sehr deutlich pulsierend zu tasten ist und daß auch sonst keine abnorme Kleinheit des Gefäßsystemes besteht. Im Augenhintergrund sehr enge und blasse Gefäße, sonst nichts Abnormes. Im Abdomen war wieder die Milzschwellung das Auffälligste; sie reichte bis zur Mittellinie und fast bis zur Nabelhorizontalen herab. Die gynäkologische Untersuchung ergab einen infantilen, retroflektierten Uterus, links ein etwa wallnußgroßes, zystisch degeneriertes Ovarium und eine leichte Perimetritis im subakuten Stadium. Im Harn waren keine pathologischen Bestandteile, auch kein Urobilinogen, im Blute schwerste Chloranaemie. Notiert sind anfänglich folgende Zahlen: R. = 2,360.000, Hb. (Fl.) 12% (?), spezifisches Gewicht 1022, W. = 4860, annähernd zu gleichen Teilen Einkernige und Polymorphkernige. Deutliche Größenunterschiede und Poikilozytose der Erythrozyten, einzelne Normoblasten.

Die Kranke erhielt anfänglich Ferripyrin, später Eisensomatose in steigender Dosis bis zu 6 Kaffeelöffel täglich. Der Zustand besserte sich bei absoluter Ruhelage relativ rasch; am 5-VIII. wurden bereits 18% Hb. und am 16-III. $\frac{45}{2}$ = 22—23% Hb. bei 2,620.000 Er. gezählt. Andauernde Leukopenie. Gegen Ende August war das diastolische Herzgeräusch verschwunden. Am 30-VIII. wurden bestimmt: R. = 3,653.000, Hb. (Fl.) = $\frac{60}{2}$ = 30%, W. = 3600; weiterhin am 30-IX.: R. = 4,644.000, Hb. = 50%, FJ. = 0.54, W. = 4500. — Mit noch etwas mehr gebessertem Befunde konnte die Kranke am 20-X-1897 entlassen werden. Die Genitalblutungen waren im Krankenhause nur mehr als etwas verstärkte Menstruation aufgetreten.

Ein drittesmal kam die Kranke am 30. November 1899 wieder auf der Klinik zur Aufnahme. — Die Menstruation war bis Juli 1899 annähernd normal gewesen, dann blieb sie einen Monat aus, am 8. September aber setzte eine sehr starke Blutung ein, die in abnehmender Stärke bis zum 28-X. dauerte; auch dann stellten sich bei jeder Körpertätigkeit neue Blutungen ein; in der zweiten Novemberhälfte wieder 8 Tage hindurch starke Blutungen. Die Folge dieser war naturgemäß eine neuerliche schwere Anaemie mit allen zugehörigen Erscheinungen. Ich brauche den klinischen Befund nicht zu wiederholen; bemerkt sei nur, daß jetzt kein diastolisches Herzgeräusch vorhanden war, und daß die Milz wieder wie früher nicht ganz bis zur Mittellinie nach innen und bis in die Höhe der Spina anterior superior nach unten reichte. Die gynäkologische Untersuchung ergab als Ursache der Genitalblutungen eine aszendierende Gonorrhöe mit Endometritis. Harn- und Stuhlbefund boten nichts von Belang. Das Blutbild war das einer subakuten Blutungsanaemie; und zwar:

Am 2-XII-1899: R. = 2,057.000, Hb. (Fl.) = 30%, FJ. = 0.73; W. = 3400.

Am 4-XII-1899: W. = 3500, davon bei Durchzählung von 1000 Zellen im Trockenpräparate: Pol. Neutr. = 61.0%, Neutr. Myel. = 0.1%, Eos. = 1.7%, Mz. = 0.8%, Gr. E. = 7.3%, Ly. = 29.1%. — Bedeutende Größenunterschiede der Erythrozyten, besonders Verkleinerung; mehrfach gequollene und schwach polychromatische Zellen, geringe Poikilozytose, ganz vereinzelte Normoblasten.

Unter neuerlicher Behandlung mit Eisensomatose ging die Anaemie, obgleich die Menstruation in den nächsten Monaten sehr profus war und durch Styptizin gemildert werden mußte, relativ rasch zurück, während der Milztumor vollkommen unverändert blieb. Nach etwa zweimonatlichem Aufenthalte auf der Klinik zählte ich am 27-I-1900:

R. = 4,823.000, Hb. = 40%, FJ. = 0.41, W. = 5830, darunter 30.10% Ly. Es war also wie sonst bei Blutungsanaemie der Färbeindex mit zunehmender Erythrozytenzahl bedeutend herabgegangen, das Bild war jetzt das der chronischen Blutungsanaemie mit hochgradiger Blässe der einzelnen Erythrozyten. Vom 24-II-1900 an trat unter staffelförmig ansteigendem Fieber bis zu 39.4° eine fibrinöse Perisplenitis mit hörbarem und tastbarem Reiben über dem Milztumor und entsprechenden Schmerzen auf, begleitet von mehrtägigen diarrhoischen Entleerungen. Anfangs März waren diese Erscheinungen wieder abgeklungen und das Bild wie früher, doch trat in der Folge noch öfters ohne Fieber Reiben über der Milz auf. — Am 4-IV-1900 wurde die Kranke aus der Klinik entlassen und blieb nur insoferne mit ihr in Kontakt, als sie sich immer nach monatelangen Pausen wieder einmal ansehen ließ.

Zunächst befand sie sich im Sommer 1900 erträglich wohl, dann traten vom 30-IX. bis 20-X. wieder stärkere Genitalblutungen auf, darnach bedeutende Verschlimmerung aller auch früher noch nicht ganz geschwundenen anaemischen Erscheinungen. Ich sah die Kranke dann am 3-I-1901 wieder. Sie war ausgesprochen blaß mit gelblichem Stich, hatte lautes Nonnensausen, deutliches systolisches Herzgeräusch; der innere Milzrand stand einen Querfinger links von der Mittellinie, der Pol 3 Querfinger oberhalb der Symphyse. Im Blute: R. nicht genau gezählt, aber gegen 5 Millionen, Hb. = 55%, W. = 5150.

Im Sommer 1901 machte die Kranke auf dem Lande große Spaziergänge und kam sehr elend zurück; Haemoglobingehalt 35%; Besserung unter Arsen. Am 22-X-1901 sah ich die Kranke in sehr gutem Zustande wieder. Sehr geringe Beschwerden, obgleich am Herzen ein lautes systolisches Geräusch nachweisbar war; die Milz überschritt jetzt oberhalb des Nabels sogar die Mittellinie um eine Spur und ihr Pol stand 3 Querfinger oberhalb der Symphyse. R. = 5,250.000, Hb. = 60%, W. = 4400, darunter 25.38% Ly.

Patientin hatte in der Folgezeit keine Blutungen mehr, merkte aber Anfang 1902, daß sie wieder blässer werde, bekam Ohrensausen, Schwindel, Herzklopfen und Atemnot. Ich sah sie am 26-II-1902 wieder: deutlich blässer als vor 5 Monaten, lautes Nonnensausen, lautes systolisches Herzgeräusch. Milzrand 1—2 Querfinger links von der Mittellinie und 3 Querfinger oberhalb der Symphyse. Im Blute: R. = 4,821.000, Hb. = 40—41%, W. = 3800. — Den nächsten Sommer über Wohlbefinden bei relativer Ruhe; keine abnormen Blutungen. Dagegen von Anfang Oktober 1902 an durch etwa 3 Wochen Schmerzen in der Milzgegend beim Sitzen und bei Druck und zugleich Durchfälle, und zwar jeden Morgen 5—6 flüssige schmerzlose Stuhlentleerungen. — Am 25-X-1902 fand ich die Milz

etwas größer; sie überschreitet oberhalb des Nabels die Mittellinie um 1 cm nach rechts, auch der Pol steht etwas tiefer; ihr innerer Rand ist leicht druckempfindlich. Kein Reiben. Im Blute über 5 Millionen Erythrozyten und 54% Haemoglobin.

Von jetzt ab ging es der Kranken relativ gut. Sie war arbeitsfähig und hatte keine besonderen Beschwerden bis gegen Neujahr 1904. Damals wieder (ohne Blutungen) geringe Steigerung der Beschwerden und blässere Gesichtsfarbe. Mitte Jänner 1904 überschreitet die Milz oberhalb des Nabels wieder die Mittellinie und entspricht im ganzen überhaupt dem Befunde vom 25-X-1902. — Im Blute am 14-I-1904: R. = 4,861.000, Hb. = 51—52%, W. = 4800, darunter genau 25% Ly.

Seit dieser Zeit habe ich das Mädchen nicht mehr als Patientin gesehen, wohl aber hörte ich öfter von ihr und sah sie auch erst vor einigen Monaten auf der Straße. Sie ist niemals normal gefärbt, sondern sieht immer in geringem Grade anaemisch aus und hat einen gelblichen Stich der Hautfärbung, aber sie ist arbeitsfähig und lebendig.

Es ist gewiß keine leichte und einfache Aufgabe, den Milztumor dieser Kranken und dessen Bedeutung für die wiederholt unter ganz verschiedenen äußeren Bedingungen zustande gekommenen anaemischen Zustände zu erklären.

Zunächst war der Milztumor sicher schon im Jahre 1893 annähernd ebensogroß wie später, seine Größenschwankungen während der ganzen mehr als 10-jährigen Beobachtungsdauer sind relativ gering. Auch ist der Milztumor sicher **nicht die Ursache** der wiederholten schweren anaemischen Zustände, wenigstens nicht die alleinige und auch nicht die hervorragendste. Denn das erstemal litt das Mädchen ohne Frage an einer typischen Chlorose; **Kraus** scheint eben des ungewöhnlichen Milztumors halber diese Diagnose nicht expressis verbis gestellt zu haben, wenigstens ist die oben angeführte, einfach die Symptome registrierende Diagnose als das Ergebnis der klinischen Vorstellung in der Krankheitsgeschichte eingetragen. **Chvostek** dagegen nahm die Kranke unter die Fälle von Chlorose mit Milztumor auf — offenkundig mit Unrecht, denn sie hatte zwar eine Chlorose und einen Milztumor, aber wie der weitere Verlauf zeigte, haben diese beiden Zustände keinen kausalen Zusammenhang miteinander. Die Chlorose ging, der Milztumor blieb.

Die späteren schweren Anaemien im Jahre 1897 und 1899 waren nach Krankheitsgeschichte und Verlauf ganz unzweifelhafte Blutungsanaemien, hervorgebracht durch eine gonorrhoische Endometritis, vor der die Patientin ihre schwere rachitische Mißgestaltung nicht zu schützen vermocht hatte.

Der Milztumor scheint dabei wiederum keine wesentliche Rolle zu spielen, denn die Anaemien gingen zurück ganz so wie gewöhnliche Blutungsanaemien, die erste sogar trotz ihrer enormen Schwere verhältnismäßig rasch, sobald die Blutungen nachgelassen hatten.

Wir könnten sonach leicht zu der Meinung geführt werden, daß der Milztumor mit den anaemischen Zuständen unserer Kranken überhaupt nichts zu tun gehabt habe, daß er ein belangloser Nebenbefund sei und daß die Aufführung unserer Kranken an dieser Stelle sich überhaupt als unberechtigt darstelle oder höchstens als ein Beispiel dafür genommen werden könne, wie ein bestehender Milztumor auch fälschlicherweise mit auftretenden Anaemien in Zusammenhang gebracht werden kann. — Eigentlich habe ich die Anführung unserer Kranken auch tatsächlich vor allem in diesem Sinne gemeint, aber auf der anderen Seite kann ich doch nicht umhin, gewisse Beziehungen zwischen Milzschwellung und Anaemie bei ihr anzunehmen.

Wir müssen uns aber da zunächst mit der Frage beschäftigen, woher der Milztumor stammt und was er bedeutet. Ich habe diese Frage während des dritten Aufenthaltes der Kranken auf der Klinik Neusser wiederholt behandelt, einmal als ich die Kranke Mitte Dezember 1899 in Vertretung Neussers in der Klinik vorstellte und ihr zwei Vorlesungen widmete, dann noch mehrmals in Ärztekursen. Ich erklärte damals den Milztumor für rachitisch, da sich sonst in der Anamnese gar kein Anhaltspunkt für seine Deutung fand, als die Angabe, daß das Kind erst im dritten Jahre gehen lernte, und in Übereinstimmung damit dann die später aufgetretene schwere Kyphoskoliose. Genauere Angaben über den Verlauf der Rachitis im frühen Kindesalter hatten wir allerdings nicht; aber ich konnte mich darauf berufen, daß die Anaemia infantum pseudoleukaemica in der Mehrzahl der Fälle eine Begleiterscheinung schwerer Rachitis darstelle.

An diese Tatsache knüpfte ich an und stellte mir vor, daß die dauernde Milzschwellung auf eine fortbestehende myeloide Umwandlung der Milzpulpa zurückzuführen sei, während offenbar das Markgewebe im Knochensystem vielleicht räumlich oder doch funktionell durch die Rachitis schwer geschädigt worden sei. Ich hielt also dafür, daß es sich gewissermaßen um einen «kompensatorischen» Milztumor

infolge rachitischer Knochenmarkaplasie handle, und meinte deshalb, daß in diesem Falle die Milz wirklich ein lebenswichtiges Organ darstelle. Würde man sie der Kranken operativ entfernen, so würde sie wahrscheinlich an unaufhaltsam fortschreitender Anaemie zugrunde gehen.

Das war, wie gesagt, meine Meinung vor 12 Jahren, und ich weiß mich zu erinnern, daß diese damals ob ihrer scheinbaren und für unsere damaligen Kenntnisse auch wirklichen Kühnheit und der doch so naheliegenden Logik allgemeinen Beifall fand. — Können wir sie aber auch heute noch aufrecht erhalten? Ich muß diese Frage für durchaus offen erklären, denn wir haben weder einen direkten Beweis für die Richtigkeit meiner damaligen Anschauungen, noch auch nur Analogien, welche ihre Wahrscheinlichkeit sicherzustellen vermöchten. Daß die Rachitis im Kindesalter schwere Anaemien mit großen Milztumoren und mit myeloider Umwandlung der Milzpulpa zu erzeugen vermag, unterliegt keinem Zweifel; wir werden davon noch später zu sprechen haben. Aber diese Fälle, welche dem Bilde der Anaemia infantum pseudoleukaemica zugehören, verlaufen entweder tödlich, oder sie heilen unter Rückbildung der Anaemie und des Milztumors aus; ein Bestehenbleiben des letzteren in einem so hervorragenden Ausmaße wie in unserem Falle ist nicht bekannt — und auf der anderen Seite wissen wir nicht, ob unsere Patientin als Kind einen solchen schwer anaemischen Zustand gehabt hat.

Seitdem ich die Fälle von pylethrombotischem Milztumor gesehen habe und namentlich auf die Bedeutung von Nabelinfektionen in den ersten Lebenstagen aufmerksam geworden bin, habe ich an eine ähnliche Entstehung des Milztumors auch in unserem Falle gedacht. Aber auch für eine solche Annahme fehlen mir alle anamnestischen Anhaltspunkte. — Ich bin sonach heute nicht imstande, die Entstehung und Bedeutung des in unserem Falle vorliegenden Milztumors mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit aufzuklären; zwar bin ich noch immer der Meinung, daß die anamnestisch allein anschuldbare Rachitis für seine Entstehung wirklich die ausschlaggebende Rolle spielt, aber ich bin mir unklar darüber, auf welchem Wege, ob wirklich durch kompensatorische myeloide Pulpaumwandlung, oder aber vielleicht durch sekundäre pylephlebitische Veränderungen.

Jedenfalls scheint das Blutbildungsystem unserer Kranken sich in einem labilen Gleichgewichte zu befinden. Obwohl sie jetzt, wie mir bekannt, keine abnorm starken Genitalblutungen mehr hat und andauernd arbeitsfähig ist, sieht sie doch immer einigermaßen anaemisch aus und dürfte jetzt ebensowenig, wie es früher in den Perioden der relativen Gesundung zwischen den einzelnen Anaemienachschüben der Fall war, normale Haemoglobinwerte erreicht haben. Daß nicht etwa n u r Blutungen in der späteren Zeit die Ursache anaemischer Nachschübe waren, geht auch aus den Bemerkungen der ambulatorischen Beobachtung von Ende 1901 bis Anfang 1902 hervor. Ohne neuerliche Blutung merkte die Kranke anaemische Beschwerden und sie kam auch tatsächlich im Februar 1902 mit ausgesprochen stärkerer Anaemie wieder zur Untersuchung als im Oktober des vorausgegangenen Jahres. Eine ähnliche Bemerkung findet sich für den Anfang des Jahres 1904, doch wurde da nicht kurz vorher eine Blutuntersuchung vorgenommen, so daß sich nicht feststellen läßt, ob tatsächlich in dieser Zeit eine ohne Blutverlust entstehende Steigerung der Anaemie zustande kam. — Es liegt also doch nahe anzunehmen, daß ein geringgradiger Zustand von Anaemie im Zusammenhange mit dem Milztumor dauernd besteht und periodisch ohne erkennbare Ursache Steigerungen mäßiger Stärke erfährt, und daß sonach entweder eine relative Minderwertigkeit des myeloiden Systemes oder eine Neigung zu gesteigerter Blutzerstörung dauernd vorhanden ist. Für haemolytische Vorgänge in dem früher besprochenen Sinne liefert aber das Blutbild n i e m a l s einen Anhaltspunkt.

Mit Bezug darauf würde der Fall also doch auch in positivem Sinne unserem Kapitel zugehören.

*

Meine Herren! Ich habe Ihnen jetzt an Stelle einer zusammenfassenden Besprechung der mit Milzschwellung höheren Grades einhergehenden und zusammenhängenden Anaemien eigentlich nur einen kurzen Überblick über die Anschauungen von B a n t i betreffend das seinen Namen tragende Krankheitsbild und eine lose Reihe von kasuistischen eigenen Beobachtungen gegeben.

Ich weiß sehr wohl, daß das keine vollkommene Darstellung des Stoffes ist — aber wer vermöchte eine solche heute zu geben? Es sind der Bilder zu viele, welche auf der einen Seite

einen beträchtlichen Milztumor und auf der anderen Seite eine innerhalb der weitesten Grenzen schwankende und sowohl verschiedene Entstehungsart als Morphologie aufweisende Anaemie als hervorragendste Kennzeichen besitzen. Da läßt sich weder ein einheitlicher Name gebrauchen, noch läßt sich vorläufig eine lückenlose Gruppierung durchführen, sondern man kann nur darauf ausgehen, dem noch über geringere eigene Erfahrung verfügenden Beobachter Gesichtspunkte an die Hand zu geben, nach welchen er mit Aussicht auf Erfolg in die Beurteilung ihm unterkommender Fälle einzugehen imstande sein dürfte. Und nur von diesem Standpunkte aus möchte ich meine heutigen Mitteilungen beurteilt wissen.

Ich glaube nicht, daß in dieser Hinsicht meine Ausführungen fruchtlos und unnütz sein werden. Denn es herrscht noch eine so große Unklarheit und Schablonenhaftigkeit in der Beurteilung der mit Milzschwellung einhergehenden Anaemien, daß es meines Erachtens wirklich nottut, einmal unter Hinweglassung aller hochtrabenden Scheinnamen auf das Wesen der Sache loszugehen und sorgfältig klinisch zu beobachten und zu analysieren; und dazu sollen Ihnen meine heutigen Mitteilungen eine Anleitung geben, zum Teile gerade deshalb, weil sie selbst noch unvollkommen sind und weil ich öfters erst nach Abschluß der Beobachtung auf anscheinend fruchtbringende Gedanken gekommen bin. Das soll eben denen nach mir wenigstens bezüglich der hier zur Sprache gebrachten Typen nach Möglichkeit erspart bleiben.

Ich habe mich bei meiner Darstellung, wie ich schon eingangs erwähnte, auf jene Fälle beschränkt, welche nicht in diesen Vorlesungen anderen Ortes bereits abgehandelt wurden oder noch abgehandelt werden sollen, und möchte, um allen Mißverständnissen vorzubeugen, noch einmal darauf zurückkommen, daß ich mit Absicht beinahe nur Fälle angeführt habe, welche bislang oder auch heute noch in ihrer Ursache und Entstehungsart unklar waren und sind und die außerhalb der üblichen diagnostischen Bahnen liegen.

Zur Differentialdiagnose der verschiedentlichen Milztumoren sind selbstverständlich vor und neben den heute besprochenen Möglichkeiten zuerst immer alle jene heranzuziehen, von welchen hier nicht die Rede war, welche aber vermöge ihrer Häufigkeit und der bereits gewonnenen Erkenntnis ihres

Wesens die weitaus größere Rolle spielen. Ich möchte es aber durch meine vorstehenden Auseinandersetzungen verhüten, daß Sie, wie es sonst leider sehr üblich ist, in unklaren Fällen über das «ignosco» mit irgend einem wohltönenden Namen hinweggleiten.

Früher hat man die Bezeichnung Pseudoleukaemie, oftmals noch mit dem Zusatze «lienal» in dieser Hinsicht vielfach mißbraucht, jetzt geschieht dasselbe mit dem Namen der Banti'schen Krankheit, welche heute, wenn man der Literatur der verschiedensten Zungen nachgehen wollte, so ziemlich alles umfassen müßte, was man an Milztumoren mit Anaemie nicht auf leichte Weise anders zu definieren vermag. Banti aber hat seine Bezeichnung viel enger gefaßt, und ich kann nicht umhin, es als Wahrscheinlichkeit gelten zu lassen, daß er mit seinem Bilde wirklich etwas Zusammengehöriges erfaßt hat, wenn auch vielleicht seine Anschauung über die Pathogenese noch nicht gegen alle Einwände völlig gesichert erscheint. — Dagegen ist gewiß das, was sonst in der Literatur unter dem Namen der Banti'schen Krankheit segelt, nichts weniger als etwas Zusammengehöriges oder gar Einheitliches; und aus eben diesem Grunde habe ich es vermieden, auf die endlose Literatur über dieses Phantom überhaupt einzugehen.

Die wirkliche Banti'sche Krankheit muß in unseren Breiten jedenfalls selten sein, denn ich habe bisher nicht Gelegenheit gehabt, einen Fall zu sehen, welcher tatsächlich einwandfrei in den von Banti selbst gesteckten Rahmen gepaßt hätte, obwohl es mir an Beobachtungen über Milztumoren wahrhaftig nicht fehlt. Ich habe auch in der vorstehenden Besprechung nur die mir in irgend einer Richtung besonders interessant und anregend erscheinenden eigenen Fälle herausgegriffen und eine beträchtliche Zahl anderer Beobachtungen wortlos übergangen, weil ich mir von ihrer Mitteilung sowohl in wissenschaftlicher wie in didaktischer Hinsicht keinen Nutzen versprach.

Ganz zum Schlusse möchte ich die mitgeteilten eigenen Beobachtungen nur auch noch ein wenig sichten. Sie zerfallen bezüglich der Anaemieentstehung in mehrere Gruppen.

Die erste Gruppe bilden jene Fälle mit offenbar auf chronisch-infektiöser Basis entstandenem Milztumor, bei welchen sich eine verschiedengradige Anaemie ohne haemolytische Charaktere, wahrscheinlich vielmehr durch toxische Markschädigung entwickelt. Das Blutbild dieser Fälle, von denen

ich Ihnen 3 ziemlich ausführlich mitteilte, hat viele Anklänge an jenes beim Morbus Banti und ist bei Fällen von anscheinend verschiedener Ätiologie im wesentlichen gleichartig.

Das würde meines Erachtens doch dafür sprechen, daß in diesen Fällen eine ganz bestimmte toxische Funktionschädigung, die durch verschiedene Ursachen erzeugt sein kann, der Anaemie zugrunde liegt, und diese könnte, da sich die Leber ganz verschieden verhält, doch wirklich beinahe nur von der Milz herstammen. Man müßte dann annehmen, daß Milzläsionen verschiedener Ätiologie die Funktion des Organes in gleicher Weise derart verändern, daß Stoffe gebildet werden, welche ihrerseits die Funktion des Markgewebes hemmen und schädigen — genau so, wie das Banti für sein Krankheitsbild annimmt. Lassen sich in Zukunft für die Wahrscheinlichkeit oder Tatsächlichkeit dieser Annahme positive Beweise erbringen, so werden wir nicht nur etwas Neues über die Funktion der Milz wissen, sondern auch einen positiven Nutzen für die Behandlung derartig Kranker schöpfen: denn dann werden wir wirklich berechtigt sein in Fällen, wo die Ätiologie nicht einen Einspruch begründet, mit einer Splenektomie vorzugehen und werden von ihr Heilerfolge zu erwarten haben.

Die zweite Gruppe bilden Fälle mit ausgesprochen haemolytischem Blutbilde. Sie stehen offenbar bezüglich Pathogenese dem erworbenen haemolytischen Ikterus nahe. Ich habe nur einen Fall dieser Art gesehen und Ihnen vorgeführt, und dieser zeichnet sich gegenüber dem, was man sonst als haemolytischen Ikterus bezeichnet, durch die enorme Größe und Prävalenz des Milztumors aus. Banti hat offenkundig einen gleichartigen Fall gesehen, bezeichnet ihn als Splenomegalia haemolytica und hat durch Milzexstirpation Heilung erzielt. Ebenso Micheli in einem ähnlichen Falle. — Das Blutbild dieser Fälle ist ein völlig anderes, als das der ersten Gruppe; es hat eben alle Charaktere einer haemolytischen Anaemie ohne «pachydermische» Abartung der Erythroblasten und Erythrozyten an sich. Jedenfalls ist die Erythrozyten-Resistenz herabgesetzt. In Michelis Falle wurde dies direkt nachgewiesen und die Resistenzverminderung verschwand nach der Milzexstirpation.

Man muß sonach bei diesen Fällen wieder eine andere Funktionsanomalie der Milz supponieren, welche die Bildung minder widerstandsfähiger Erythrozyten und deshalb einen

vermehrten Abbau dieser minderwertigen Elemente zur Folge hat — wieder ein bedeutungsvoller Ausblick sowohl auf die Verschiedenartigkeit der Milzfunktion und ihre Rolle für die Funktionstüchtigkeit des Markgewebes, als auch in therapeutischer Hinsicht.

Die dritte Gruppe bilden drei eigene Beobachtungen von offenkundig pylephlebitisch entstandenen Milztumoren, welche nicht durch eine Schädigung der Markfunktion zu Anaemie führten, sondern ausschließlich dadurch, daß sie Anlaß zu gastro-intestinalen Blutungen gaben. Dementsprechend ist auch das Blutbild dieser Fälle wieder ein anderes, nämlich ausschließlich das einer Blutungsanaemie. Diese Fälle haben keine Bedeutung für die Beurteilung der Milzfunktion; auch haematologisch haben sie kein besonderes Interesse, sie sind von Belang nur für die Differentialdiagnose der Milztumoren überhaupt.

Ob es berechtigt ist, in dem zuletzt mitgeteilten Falle eigener Beobachtung den Repräsentanten einer vierten Gruppe zu sehen — darüber wage ich keine Meinung zu äußern. Vorläufig, bis zur etwaigen Aufdeckung ähnlicher Fälle möchte ich ihn nur als interessant an sich bezeichnen, seine Deutung aber in Schwebe lassen.

Und wenn nun auch das heute Vorgetragene nichts als eitel Stückwerk ist, so glaube ich doch besser getan zu haben, daß ich Ihnen dieses Stückwerk lieferte, als wenn ich mich damit zufriedengestellt hätte, Ihnen über die «Anaemia splenica» und den «Morbus Banti» der Literatur mit noch so vielen Zitaten zu berichten.

Weitere symptomatische Anaemien.

44. Vorlesung.

(I. Symptomatische Anaemien im allgemeinen und die Karzinomanaemien im besonderen.)

Unsere nächste Aufgabe, meine Herren, soll eine möglichst kurze zusammenfassende Besprechung jener großen Reihe von Anaemien sein, welche als Begleiterscheinung wohlcharakterisierter und bekannter Erkrankungen auftreten und die wir deshalb vielfach als symptomatische Anaemien bezeichnen.

Entstehungsmöglichkeiten symptomatischer Anaemien.

Es wäre durchaus verfehlt, wollte man zwischen ihnen und den früher geschilderten anaemischen Zuständen irgend einen wesentlichen Gegensatz herstellen; in Wirklichkeit können die symptomatischen Anaemien ausschließlich auf gleichartige Vorgänge zurückgeführt werden, wie sie zu den kryptogenetischen Anaemien und zu den noch vorher besprochenen Formen Veranlassung geben. Es sind ja eigentlich der Möglichkeiten für die Entstehung einer echten Anaemie nur drei gegeben: Entweder ist die Blutbildung bei normalem Blutverbrauche mangelhaft, es handelt sich also um eine primäre Schwäche oder Schädigung des Blutbildungssystemes, oder es tritt gegenüber normaler oder sogar gesteigerter Blutbildung ein abnorm hoher Blutverbrauch auf, oder endlich drittens es vereinigt sich gesteigerter Blutverbrauch mit herabgesetzter Blutbildung. In allen drei Gruppen sind wieder Unterteilungen möglich insoferne, als man bei der Blutbildung — es kommt uns nur auf die

Erythrozyten an — unterscheiden muß zwischen der Proliferation der roten Blutzellen und ihrer Ausstattung mit Blutfarbstoff, mit Haemoglobin; bei einer Herabminderung der Markfunktion kann das eine oder das andere oder kann beides getroffen sein. Ebenso kann der gesteigerte Blutverbrauch durch verschiedene Ursachen bedingt sein: einmal durch abnorme Blutverluste nach außen, Blutungen also, ein andermal durch gesteigerten Blutabbau, sei es innerhalb der Gefäße oder doch innerhalb des Organismus.

Wenn Sie an dieser einfachen Auseinandersetzung über die möglichen Entstehungswege von anaemischen Zuständen festhalten, wird Ihnen sofort zum Bewußtsein kommen, daß schon die bisher besprochenen krankhaften Zustände vielfach als «symptomatisch» im weiteren Sinne bezeichnet werden müssen. Das gilt vor allem von den Blutungsanaemien, welche ich wegen der Durchsichtigkeit ihrer Entstehungsweise der Besprechung aller anderen Anaemien vorangestellt habe. Jede Blutungsanaemie ist eine symptomatische, und ich kann jetzt gleich weiter gehen und sagen: Sehr viele symptomatische Anaemien, bei denen die Entstehung durch primäre Blutverluste nicht auf den ersten Blick klar ist, sind trotzdem ausschließlich oder doch im wesentlichen nichts anderes als — Blutungsanaemien. Ja offenkundige und versteckte Blutverluste bilden meiner Überzeugung nach die ausschlaggebende Ursache der weitaus überwiegenden Mehrzahl aller anaemischen Zustände.

Das wird Ihnen mit einem Schlage klar werden, wenn ich Sie daran erinnere, daß hieher nicht nur die Anaemien nach offenkundigen Blutungen nach außen infolge von Verletzungen, infolge von Gefäßberstungen in der Nase, im Haemorrhoidalgebiete, im Bereiche der weiblichen Geschlechtsorgane, im Magen-Darmtrakte bei Geschwürbildung, bei schweren haemorrhagischen Diathesen, sondern auch die weitaus überwiegende Mehrzahl aller Karzinomanaemien und fast alle durch tierische Parasiten hervorgebrachten Anaemien gehören — wie ich das ja schon im Anschlusse an die Besprechung der Blutungsanaemien hervorgehoben habe.

Es ist aber selbstverständlich, daß bei den ihrem Wesen nach wohlcharakterisierten Erkrankungen, welche durch ganz verschiedenartige Gewebsveränderungen, durch Einwirkung verschiedener pathogener Organismen und durch Beteiligung der

verschiedensten Organe eine unendliche Mannigfaltigkeit aufweisen, auch die Entstehungsbedingungen begleitender Anaemien recht verschiedenartig und vielfach nicht einheitlich sein werden. Es ist da von vorneherein die Möglichkeit gar nicht von der Hand zu weisen, daß mehrere Komponenten zur Entstehung einer Anaemie zusammenwirken, wie wir das bisher ja auch schon gesehen haben, z. B. bei den «aplastischen» haemolytischen Anaemien. Bei diesen ist unserer Auffassung nach das auslösende Moment ein krankhafter haemolytischer Vorgang, also ein gesteigerter Blutverbrauch innerhalb des Organismus, geradeso wie bei der echten Perniziosa, wenn auch vielleicht und sogar wahrscheinlich die in beiden Fällen wirksamen Schädlichkeiten nicht wesensgleich sind. Dazu tritt aber bei der aplastischen haemolytischen Anaemie als weiterer maßgebender Faktor die mangelhafte Regenerationsfähigkeit des Markes, sei diese nun angeboren oder vor der in Frage kommenden Erkrankung erworben, oder aber durch eine spezifische Wirkung dieser Krankheit selbst hervorgebracht worden. Hier wirken also zwei an sich allein bereits zur Anaemieerzeugung befähigte Vorgänge miteinander Hand in Hand und bestimmen dadurch den Krankheitsprozess und den Krankheitsverlauf.

Ähnliche Vorkommnisse müssen wir in noch weitergehender Vielgestaltigkeit offenkundig bei einer Reihe von sogenannten symptomatischen Anaemien annehmen, da ihr haematologischer Typus und ihr Verlauf oftmals die Annahme eines einfachen Vorganges bei der Entstehung dieser Anaemien unmöglich erscheinen lassen.

Es könnte also z. B. sehr gut folgendes geschehen: Auf der einen Seite werden durch Geschwürbildung oder durch Blutstauung mit folgender Gefäßberstung Blutverluste nach außen herbeigeführt, die entweder massig und offenkundig, oder aber durch lange Zeit fortgesetzt, jedoch nur in sehr geringen Einzelmengen erfolgen und daher verborgen bleiben. Beide Vorgänge an sich sind in hohem Grade geeignet, zu einer Anaemie zu führen. Zu gleicher Zeit kann aber die Krankheitsschädlichkeit — sagen wir eine bösartige Neubildung oder ein tierischer Parasit — auch Stoffwechselprodukte oder überhaupt Stoffe liefern, welche, in den Organismus aufgenommen, auf ihn als Gifte im Sinne einer gesteigerten Blutzerstörung wirken, oder Stoffe, welche in Verbindung mit normalen Bestandteilen des erkrankten Organismus eine solche Wirksamkeit erlangen. Es kann also

neben dem Blutverluste auch noch ein haemolytisch wirksamer Faktor zur Entstehung einer Anaemie beitragen. Und endlich können diese letztangeführten Giftstoffe vielleicht auch noch auf das Knochenmark in einem reaktionshemmenden Sinne toxisch einwirken, oder es kann das Markgewebe durch gleichzeitig eintretende andere Vorgänge im Organismus (etwa Unterernährung) oder durch vorausgegangene derartige Schädlichkeiten in einen Zustand herabgeminderter Reaktionsfähigkeit versetzt werden oder versetzt worden sein: dann kommt auch dieses dritte Moment der krankhaft verminderten Reaktionsfähigkeit des Markgewebes bei der Entstehung der Anaemie ebenfalls noch als Teilfaktor in Betracht. — Ich sehe hier ganz von dem Zusammenwirken verschiedener gleichzeitig bestehender Krankheitsprozesse ab, welche einander entweder in ihrer Wirksamkeit unterstützen oder bekämpfen können.

Diese Ausführungen sollen vor allem den Zweck haben, Ihnen darzutun, daß wir durchaus nicht immer imstande sind, anaemische Zustände, welche irgend eine wohlcharakterisierte Allgemein- oder Organerkrankung begleiten, auf einen einfachen Entstehungsmodus zurückzuführen, und in weiterer Folge, daß man auch als Haematologe durchaus nicht immer aus dem morphologischen Bilde einer Anaemie Rückschlüsse auf ihre Entstehungsart zu ziehen vermag.

Und doch habe ich im Laufe der 16 Jahre, welche ich mich mit der Beobachtung der Blutveränderungen bei den verschiedenen Krankheitsformen im Gebiete der inneren Medizin beschäftige, immer mehr die Überzeugung gewonnen, daß die *wesentlichen* Ursachen symptomatischer Anaemien an Zahl sehr gering und in ihrer Wirksamkeit sehr einfach zu nennen sind. Auf der anderen Seite aber habe ich auch gesehen, daß Anaemien im Verlaufe wesensgleicher Erkrankungen mitunter auf ganz verschiedenartige Entstehungsursachen zurückgeführt werden müssen.

Das schlagendste Beispiel für diese letztere Behauptung sind die Anaemien, welche im Verlaufe von bösartigen Neubildungen, insbesondere von Karzinomen auftreten. Um nicht in weitläufige Wiederholungen verfallen zu müssen, will ich lieber gleich bei diesem Kapitel bleiben und Ihnen bei seiner Durchbesprechung ein Beispiel von der Mannigfaltigkeit der bei einem und demselben im Wesen gleichen Krankheitsprozesse vorkommenden Veränderungen zu geben versuchen.

Die Anaemien im Verlaufe karzinomatöser Erkrankungen.

Zunächst muß ich feststellen, daß Karzinome sehr wohl bis zu dem durch sie selbst bedingten tödlichen Ausgange ohne eigentliche oder doch ohne wesentliche Anaemie verlaufen können. Allerdings ist ein solches Vorkommnis eben so selten, wie es selten ist, daß eine chronische Infektionskrankheit beliebiger Art ohne jede nennenswerte Anaemie zum tödlichen Ausgange führt. Aber es geht schon daraus allein hervor, daß entweder das Karzinom im allgemeinen, oder zum mindesten manche Formen dieser Erkrankung an und für sich nicht wesentlich anaemisierend wirken.

Pathogenese der Anaemien bei Karzinom.

Das ist gewiß keine belanglose Feststellung, weil namentlich in neuerer Zeit von vielen Seiten die Behauptung aufgestellt wird, daß die Karzinomanaemien durch eine haemolytische Toxinwirkung, welche vom Karzinomgewebe selbst ausgeht, hervorgebracht werden. Begründet wird diese Meinung hauptsächlich mit jenen experimentellen Funden, welche dartun, daß sich aus Karzinomen Extrakte herstellen lassen, welche in vitro haemolysierend wirken und auch imstande sind, im Tierexperimente einen gewissen, allerdings nur leichten Grad von Anaemie zu erzeugen. Ich habe dieser Versuche schon weiter oben bei Besprechung der haemolytischen Anaemien Erwähnung getan und beschränke mich jetzt bezüglich ihrer auf diese kurze Bemerkung. — Wir haben aber auch schon oben gesehen, wie unendlich schwer es ist, aus derartigen experimentellen Untersuchungen weitere Schlüsse auf die Vorkommnisse innerhalb des lebenden Organismus zu ziehen: Schon glaubte man das schädliche Agens bei der Perniziosa vermöge derartiger experimenteller Untersuchungen entdeckt zu haben — und kaum war man so weit, als sich dieser lipoide Giftstoff, ganz entsprechend der Chamäleonnatur seiner Gruppe, schon wieder förmlich zwischen den Fingern der Forscher verflüchtigte.

Bleiben wir also einstweilen bei der trockenen und nüchternen klinischen Beobachtung und bauen wir auf ihren minder flüchtigen Ergebnissen unsere derzeit möglichen Schlüsse auf.

Da zeigt es sich zunächst, daß nicht nur die sehr gutartigen Epitheliome der Haut etwa ohne Schädigung des Blutbildes verlaufen, sondern daß ein Gleiches auch von anderen

Karzinomen gilt, sogar von solchen, welche vermöge ihres Sitzes zu schweren Ernährungsstörungen führen. So kann es wohl jeder Beobachter bestätigen, daß öfters Ösophaguskarzinome infolge der immer fortschreitenden Verengerung der Speiseröhre zu einer geradezu höchstgradigen Abmagerung führen können, während gleichzeitig das Blutbild morphologisch sowohl wie zahlenmäßig ziemlich unverändert geblieben ist. Daß hiebei eine Anaemie im allgemeinen nur durch Bluteindickung infolge mangelhafter Flüssigkeitszufuhr maskiert sei, wie Naegeli angibt*), muß ich bestreiten, da einerseits in diesen Fällen auch alle morphologischen Veränderungen einer Anaemie so gut wie vollkommen fehlen, und andererseits gerade die Flüssigkeitszufuhr doch auch bei Ösophagusstenosen beträchtlichen Grades relativ am leichtesten möglich ist und zumeist bis in die Spätstadien der Krankheit in immerhin genügendem Ausmaße erfolgt, weil eben die ganze Nahrung in flüssiger Form beigebracht wird. Erst bei sehr hochgradiger Speiseröhrenverengerung wird also im allgemeinen von einer mangelhaften Flüssigkeitszufuhr und von einer hierdurch bedingten Bluteindickung die Rede sein können. Ein Gleiches kann man hie und da bei anderer Lokalisation beobachten, welche nur so beschaffen sein muß, daß eine Exulzeration nach Möglichkeit ausgeschlossen bleibt, so z. B. nach eigener Erfahrung bei Bronchuskarzinom.

In der Möglichkeit des oberflächlichen geschwürigen Zerfalles scheint mir nach meinen Erfahrungen überhaupt zwar gewiß nicht das einzige, wohl aber das wesentlichste Moment für die Entstehung von Karzinomanaemien gegeben zu sein. Ich habe schwere Karzinomanaemien — von den später zu besprechenden infiltrierenden Knochenmarkmetastasen und von ganz besonders großer Ausbreitung der Geschwulstbildung überhaupt abgesehen — hauptsächlich nur dort beobachtet, wo es zu einem mehr oder minder ausgedehnten Geschwulstzerfall gekommen ist. Meiner Überzeugung nach nur aus diesem Grunde sehen wir schwer anaemische Befunde so außerordentlich häufig bei den Karzinomen des Magen-Darmtraktes und der weiblichen Geschlechtsorgane, und aus dem gleichen

*) Lehrbuch, S. 480 (1. Auflage).

Grunde sind hier manchmal die auftretenden Erscheinungen der Anaemie die ersten klinischen Zeichen, welche auf das sonst noch unerkannt gebliebene Neoplasma hinzudeuten vermögen.

Pathogenetische Bedeutung der Blutungen aus exulzerierten Karzinomen.

Der Geschwulstzerfall aber kann wieder in doppelter Weise zur Anaemiebildung Veranlassung geben. In allererster und dominierender Weise durch Blutverluste aus den durch die Exulzeration freigelegten kleinsten und größeren Gefäßchen, auf der anderen Seite aber auch durch die Resorption von Giftstoffen, welche sich beim jauchigen Gewebszerfall bilden und die als allgemeine Protoplasmagifte auch die Erythrozyten schädigen mögen. Je mehr man sich aber mit dem klinischen Studium der Anaemien von Karzinomkranken beschäftigt, um so mehr kommt man zu der Überzeugung, daß längerdauernde kleinste und auch wohl größere Blutverluste, welche bei nicht besonders sorgfältiger Beobachtung der Wahrnehmung entgehen, die weitaus über alle anderen Entstehungsmöglichkeiten dominierende Hauptrolle bei der Entstehung der sogenannten Karzinomanaemien spielen. Und damit kommt man zu der weiteren Überzeugung, daß die überwiegende Mehrzahl dieser sogenannten Karzinomanaemien ihren Namen eigentlich gar nicht verdienen, sondern ganz gemeine akute, subakute oder chronische Blutungsanaemien darstellen, zu denen nur das Karzinom ebenso den Anlaß geboten hat, wie in anderen Fällen ausgedehnte Gefäßerweiterungen der Nasenschleimhaut, oder Haemorrhoidalknoten, oder ein Magengeschwür, oder die endometritisch erkrankte Uterusschleimhaut usw.

Schwere Blutungsanaemien bei kleinen Karzinomen.

Solange wir die chemische Untersuchung der Fäzes auf makroskopisch nicht erkennbare Blutbeimengungen nicht systematisch durchführten, waren wir allerdings oftmals anderer Meinung und konnten uns das Entstehen einer schweren Anaemie bei einem manchmal auch bei der Sektion nur recht kleinen Karzinom, das nur oberflächliche Schleimhautdefekte aufwies, nur durch die Annahme einer anaemisierenden Toxinwirkung vom Karzinomgewebe her erklären. Seither aber bin ich durch den systematischen Zusammenhalt des Ausfalles dieser Probe mit dem Bestehen, dem Grade und dem Verlaufe, oder dem Fehlen einer Anaemie vollkommen anderer Meinung geworden. Früher hatte ich z. B. einen auf der Klinik Neusser beobachteten Fall, bei welchem ein auch bei

der Autopsie kaum mehr als walnußgroßes Karzinom des Pylorus, das nur regionäre Drüsenschwellungen und ein winziges metastatisches Knötchen in der Leber gesetzt hatte, aber schon zu Beginn der Beobachtung mehrere Monate vor dem Tode der Kranken eine sehr schwere Chloranaemie mit auffällig niedriger Leukozytenzahl und relativ hohem Lymphozytenwerte aufwies, als Beleg dafür geltend gemacht, daß selbst kleine Karzinome ohne weitgehenden Zerfall auf offenbar toxischem Wege schwere Anaemien hervorzurufen vermögen. Jetzt aber deute ich auch diesen Fall anders; denn die Schleimhaut auf der Oberfläche des kleinen Karzinomes hatte so ziemlich völlig gefehlt, die Möglichkeit und die Wahrscheinlichkeit längerdauernder kleiner Blutungen war also auch bei Fehlen der Arrosion eines größeren Gefäßes gegeben, und das Leukozytenbild dieses Falles, das mir sonst immer gegen die Regel zu verstoßen schien, paßt so ganz und völlig zu der Annahme einer chronischen Blutungsanaemie, daß ich heute trotz des Fehlens der chemischen Stuhluntersuchung nicht daran zweifle, es haben hier lange Monate hindurch okkulte Blutungen aus dem Karzinom stattgefunden und zu dieser Anaemie Veranlassung gegeben.

Schwere Anaemien vor klinischer Nachweisbarkeit des Neoplasmas.

Diagnostisch von großem Interesse sind jene Anaemien, welche ohne vorher wahrnehmbare Magenerscheinungen und ohne tastbaren Tumor in der Magengegend mitunter als die ersten beobachteten Symptome von Magenkarzinomen auftreten. Ich erinnere mich an mehrere solche Fälle, welche anfänglich unrichtig diagnostiziert wurden, offenkundig nur deshalb, weil man die Untersuchung der Stühle auf Blut unterließ oder doch nicht systematisch durchführte. So gedenke ich noch immer mit einem gewissen Schaudern eines älteren, sehr wohlbeleibten Herrn, der beim ersten Aufenthalte auf der Klinik Neusser von O r t n e r beobachtet wurde. Es lag eine schwere, ätiologisch unklare Anaemie mit lauten Herzgeräuschen vor, und ich erinnere mich noch, wie sich O r t n e r in einem Ärztekurse abmühte, sie zu erklären; was für eine Diagnose er schließlich stellte, daran erinnere ich mich nicht mehr, ich weiß nur, daß sehr viel von einem «anaemischen Fettherzen» gesprochen und daß ein Karzinom nicht angenommen wurde. Kaum ein Jahr später kam derselbe Herr in höchstgradig abgezehrtem Zustande, mit einem geradezu entsetzlichen Foetor ex ore und jauchige und blutige Massen erbrechend

wieder auf die Klinik und es war nun kein Zweifel, daß es sich um ein verjauchtes Magenkarzinom handle, obwohl auch jetzt kein Tumor zu tasten war. Die Autopsie zeigte auch, daß beinahe die ganze Magenwand von einer gänzlich verjauchten, unter dem Wasserstrahl förmlich flottierenden, markig weichen Krebsmasse eingenommen gewesen war. Selbstverständlich war die ein Jahr vorher ohne manifestes Magensymptom entstandene Anaemie bereits eine Folgeerscheinung der Karzinomerkrankung gewesen.

Akute Blutungsanaemie bei okkulten Magen- und Darmblutungen infolge Karzinom.

Solche Fälle können auch das Bild einer akuten Blutungsanaemie mit hohem Färbeindex darbieten, wenn die Blutung ziemlich akut und beträchtlich war. Kam sie aber ausschließlich auf dem Darmwege zum Abgange und wurde sie deshalb von dem Kranken übersehen, so können solche Fälle anfänglich zu ganz sonderbaren Irrtümern führen. Ich muß Ihnen da gleich einen Fall eigener Beobachtung aus der letzten Zeit vor Augen führen.

Michael O., ein 58-jähriger Maurergehilfe, kam auf meiner Spitalsabteilung am 16. Jänner 1910 zur Aufnahme mit der anamnestischen Angabe, daß er bis auf eine in jungen Jahren überstandene Lungenentzündung immer gesund gewesen sei und jetzt seit 14 Tagen an einem heftigen Hustenreiz, an Schlaflosigkeit und Nachtschweißen leide. Er sei dabei stark abgemagert, doch sei der Appetit nicht gestört, es bestehen kein Brechreiz und keine sonstigen Magenbeschwerden, keine Durchfälle. Dagegen sind in den letzten 2 Wochen die Füße etwas angeschwollen.

Der Kranke wurde mir mit der Diagnose Myokarditis mit Stauung vorgestellt und ich ließ am ersten Tage bei flüchtiger Untersuchung diese Diagnose gelten. Am zweiten Tage jedoch fiel mir die blaßgelbliche Farbe des Kranken auf. Ich erinnerte mich daran, daß auch ein Fall von Perniziosa bei einem älteren Herrn sich mir bei der ersten Untersuchung als Myokarditis arteriosklerotica präsentiert hatte und dachte hier an etwas Ähnliches.

Die sofort am 18.I. vorgenommene Blutuntersuchung ergab mir:

R. = 2,950.000, Hb. (Fl.-M.) = 60%, F.J. = 1.0; W. = 2950, darunter: Ly. = 27.07%, Gr. E. = 6.77%, Eos. = 0.75%, Mz. = 1.12%, Neutr. Myel. = 0.37% und Pol. Neutr. = 63.92%. Im Trockenpräparate erwiesen sich die Erythrozyten durchwegs als gut gefärbt, sie waren zumeist annähernd gleich- und normalgroß, doch fanden sich auch vereinzelte vergrößerte Zellen und mehrere Mikropoikilozyten; nur sehr wenig und geringgradige Polychromasie, keine Erythroblasten.

Ich dachte hiernach wirklich an die Möglichkeit einer primär-haemolytischen Anaemie, wenn auch nicht vom ausgesprochenen Typus der Perniziosa. — In den nächsten Tagen erfolgte mehrmals Erbrechen. Im Erbrochenen keine Salzsäure, keine Milchsäure, mikroskopisch keine Milchsäurebazillen und keine Stagnationserscheinungen. Das stimmte also auch

zur Annahme einer haemolytischen Anaemie, und da sich weiterhin der Patient bis auf allgemeine Mattigkeit wohl fühlte, wurde eine Arsentropfenkur in der Ihnen schon bekannten Weise eingeleitet. — Am 29-I. hatte sich die Anaemie bedeutend gebessert: R. = 3,830.000, Hb. = 75%, FJ. = 0.98; W. (am 1-II.) 7000, darunter 23.57% Ly. — Morphologisch, was Erythrozyten betrifft, annähernd das gleiche Bild wie anfangs.

Der Stuhl war bisher noch nicht untersucht worden. Das wurde nun Anfang Februar nachgetragen, und es fand sich bei Fehlen sonstiger Veränderungen in dem geformten und normal braun gefärbten Stuhle zu unserem Erstaunen eine stark positive Guajakprobe. Diese blieb auch positiv, als der Patient andauernd auf fleischfreie Kost gesetzt wurde. Schwarzgefärbte Stühle wurden weder im Spitale, noch waren sie früher vom Patienten beobachtet worden. Am 25-II. wurden im weiterhin stark bluthaltigen Stuhle auffällig viel grampositive lange Stäbchen vom Charakter der Milchsäurebazillen gefunden. Eine Magenausheberung verweigerte der Patient, der inzwischen eine interkurrente Lobulärpneumonie durchgemacht hatte, und verließ das Spital am 28-II-1910. In der Magengegend war bis dahin nicht der mindeste abnorme Tastbefund zu erheben gewesen. Trotzdem lautet meine Diagnose auf der Krankheitsgeschichte bereits: Karzinom des Magens mit Blutungsanaemie.

Der Kranke kam schon am 19-III-1910 zum zweiten Male zur Aufnahme. Er hatte bei starker Appetitlosigkeit und zeitweiligem unbestimmtem Magendrücken weiter beträchtlich abgenommen, im Stuhle war bei normaler Färbung die Guajakprobe wieder andauernd positiv. Die Magenausheberung ergab: Fehlen der freien Salzsäure, deutliche Milchsäurereaktion, mikroskopisch aber keine Stagnationserscheinungen, keine frische Hefe, keine Sarzine, aber auch nur in geringer Zahl grampositive Stäbchen vom Charakter der Milzsäurebazillen. Mitte April wurde eine undeutliche Resistenz entsprechend der kleinen Kurvatur getastet und am 3-V. ergab die Röntgenuntersuchung einen Befund, welcher auf einen raumbeengenden Tumor in der pars pylorica schließen ließ. Im Blute waren bei zweimaliger Untersuchung: R. = 3.274.000 und 3,280.000, Hb. = 58 und 65% und W. = 9500 und 8300.

Der Kranke befand sich relativ wohl, nahm um 6 kg zu und verließ am 21-V. das Spital, um am 7-VII-1910 wiederzukommen, weil er sehe, daß es mit dem Arbeiten nicht gehe, und er den Wunsch hatte «in die Versorgung geschrieben zu werden». Er hatte wieder um 4 kg abgenommen und der Tumor im Epigastrium war etwas deutlicher geworden. Nach kurzem Verweilen auf der Abteilung wurde der Kranke in die städtische Versorgungsanstalt übernommen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß unser Kranker zwei Wochen vor der ersten Spitalsaufnahme einen offenkundig recht bedeutenden Blutabgang durch den Darm erlitten hatte, und daß sich von diesem übersehenen Ereignisse alle seine Beschwerden ableiteten, während bis dahin das späterhin offenkundig gewordene Karzinom vollkommen latent verlaufen war, von der Abmagerung in der letzten Zeit abgesehen,

welche der Patient allerdings angegeben hatte. Seine Anamnese hatte auf alles eher als auf ein Magenkarzinom hingewiesen, vor allem auf Tuberkulose. Als man aber davon nichts fand, hielt man sich an den Befund eines systolischen Herzgeräusches und der Ödeme an den unteren Extremitäten und erklärte sich die Krankheitserscheinungen als Stauung infolge myokardialer Schwäche. — Dann fiel mir seine Anaemie auf, ich dachte aber zunächst an eine primär-haemolytische Anaemie, der Blutbefund ließ diese Möglichkeit zu; allerdings war eine Perniziosa auszuschließen, es hätte ein anders charakterisierter Typus (S.) sein müssen. Da erst kam die im vorliegenden Falle eigentlich nur zur Vervollständigung der Befunde, nicht in der Meinung, dabei etwas herauszufinden, unternommene Stuhluntersuchung, welche uns in die richtige diagnostische Bahn leitete.

Ich muß bekennen, daß ich die Stuhluntersuchung nur wie sonst bei jeder primär-haemolytischen Anaemie machen ließ, um Darmparasiten und Blutungen auszuschließen. Als ich dann später das Blutbild noch einmal genauer durchsah, schlug ich mich allerdings vor den Kopf und sagte mir: Das hättest du wohl bei sorgfältiger Beobachtung des gefärbten Blutpräparates auch ohne Blutnachweis im Stuhle erkennen können, daß es sich hier um eine ziemlich frische Blutungsanaemie und nicht um eine haemolytische Anaemie von abweichendem morphologischem Typus handle. — Gerade aber in diesem Stadium sind Blutungsanaemien recht schwer zu beurteilen, da die morphologischen Veränderungen geradezu verschwindende sein können. Es bedarf dann immer eines Anstoßes von der klinischen Untersuchung her, um zur richtigen Beurteilung zu kommen; wenigstens muß der Gedanke an eine vorausgegangene Blutung wachgerufen werden.

Wie sehr das Fehlen einer klinischen Anregung ein Fehlurteil über das Blutbild begünstigen kann, soll Ihnen auch noch eine weitere Erfahrung illustrieren.

Im März 1909 wurde ich von Hofrat von Neusser gebeten, das Blut bei einer sehr hochstehenden Dame zu untersuchen, welche ausgesprochen anaemisch aussehe, psychisch sehr deprimiert sei, weil sie in letzter Zeit den Tod ihrer Mutter und einer Schwester zu beklagen hatte, über große Schwäche und wiederholte Anfälle von Schwindel und Ohnmachtsanwandlung klage, ohne daß man über das Grundleiden zu irgend einem positiven Urteil zu kommen vermochte. Die Dame soll immer blaß ausgesehen haben, in letzter Zeit aber entschieden noch mehr als früher. Auf eine kli-

nische Untersuchung mußte ich mit Rücksicht auf die nervöse Überempfindlichkeit der Dame verzichten, und eine solche wäre auch zwecklos gewesen, da mir Hofrat von Neusser mitteilte, daß ein krankhafter Organbefund nirgends nachweisbar sei und daß sich eben der große Schwächezustand klinisch nicht erklären lasse, es sei denn durch die längerdauernde und schwere psychische Depression oder durch eine höhergradige Anaemie.

Im Blute erhob ich folgenden Befund: R. = 4,040.000, Hb. (Sahli corr.) = 90%, FJ. = 1.11; W. = 3400, darunter: Pol. Neutr. = 55.55%, Eos. = 2.25%, Mz. vereinzelt, Gr. E. = 8.50% und Ly. = 32.68% = 1110 im mm³. Morphologisch fanden sich nur geringfügige Form- und Größenunterschiede, nur angedeutete Polychromasie, keine Erythroblasten. Die Anaemie war also durchaus nicht hochgradig und konnte an sich die Schwächezustände der Kranken nicht aufklären.

Ich wußte aber auch mit dem Blutbefunde nur sehr wenig anzufangen und neigte bei dem Fehlen nachweisbarer Organveränderungen und dem seit Monaten vorhandenen Dominieren einer schweren psychischen Depression der Meinung zu, es handle sich um einen durch Unterernährung und eben diese Depression hervorgebrachten «Torpor des Blutbildungsystemes». — Ich war aber nicht wenig überrascht, als mir Neusser wenige Wochen später mitteilte, es seien bei der Dame ganz unvermutet die Erscheinungen einer Dickdarmstenose in der Gegend der Flexura coli hepatica aufgetreten, es sei jetzt dortselbst unter dem rechten Leberlappen auch ein Tumor tastbar, der beigezogene Chirurg habe aber mit Rücksicht auf den schlechten Allgemeinzustand von einer operativen Entfernung des nun offenbaren Kolonkarzinoms abstehen müssen. Die Dame erlag auch etwa 2 Monate nach der Blutuntersuchung ihrem Leiden.

Heute habe ich namentlich unter Berücksichtigung des mitgeteilten ersten Falles die volle Überzeugung, daß die Anaemie bei unserer Kranken nicht auf einen Torpor der Blutbildungsorgane, sondern auf eine oder mehrere kurz vorher erfolgte und von der Kranken und dem Wartepersonal übersehene Darmblutungen zurückzuführen war; damit sind jetzt auch die Schwindelanfälle und Ohnmachtsanwandlungen ebenso wie die große Schwäche vollkommen einwandfrei erklärt.

Entstehung der extrem schweren Karzinom-anaemien.

Befunde wie die jetzt angeführten sind aber durchaus nicht etwa häufig, sondern sie gehören zu den seltenen Ausnahmen, ebenso wie die von verschiedenen Seiten als «perniziöse Anaemie bei Karzinom» angeführten Fälle mit sehr niedriger Erythrozytenzahl, etwa unter 1 Million. Auch hier kann es sich um Blutungsanaemien handeln, wie es z. B. bei einem Falle Hayems offenkundig ist, welcher nach schweren Blutungen einen Erythrozytentiefststand von 888.000 aufwies und sich nach Rückgang der Blutungen in Bezug auf Anaemie wieder ganz außerordentlich besserte, bis zu einer Erythrozytenzahl von 2,800.000.

Bezüglich mancher anderen Fälle so schwerer Art, welche hie und da auch einen hohen Färbeindex aufweisen, ist der Nachweis der Entstehung durch latente Blutungen nicht zu führen, weil eben die diesbezüglichen Untersuchungen fehlen. Es scheint mir aber nach meinen eigenen Erfahrungen als sehr wahrscheinlich, daß auch hier zumeist Blutungen die Ursache der schweren Anaemie waren, soferne es sich nicht um sekundäre Knochenmarkkarzinose handelte, von welcher noch gesondert die Rede sein wird. Ich selbst habe nur einen einzigen Fall von Karzinom der pars cardiaca mit schwerster Anaemie und hohem Färbeindex vorübergehend gesehen, von welchem übrigens bereits oben die Rede war. Das Blutbild hatte allerdings eine gewisse Ähnlichkeit mit einer nicht perniziösen haemolytischen Anaemie, etwa dem Typus S., ließ aber doch wieder die massenhafte Polychromasie dieser Fälle vermissen. Leider hatte ich damals meine jetzigen Erfahrungen über die Bedeutung von okkulten Blutverlusten für die Entstehung der Karzinomanaemien noch nicht gesammelt, sonst hätte ich wohl zu einer diesbezüglichen Untersuchung gedrängt, und ich meine heute, daß diese nicht ohne Erfolg geblieben wäre.

Ich will jedoch auf der anderen Seite durchaus nicht ausschließen, daß ausnahmsweise einmal auch haemolytische Vorgänge im Verlaufe eines Karzinomes wirksam werden und zur Bildung einer schweren Anaemie von haemolytischem Typus führen können — nur fehlt mir bisher der einwandfreie Beweis für ein solches Vorkommnis. Daß von einer *perniziösen* Anaemie infolge von Karzinom unter keinen Umständen geredet werden kann, selbst wenn sich bei hohem Färbeindex vergrößerte Erythroblasten und ein paar Makrozyten vorfinden, brauche ich nach den früher gegebenen ausführlichen Erörterungen wohl nicht mehr weiter zu betonen.

*

Gewöhnliche Anaemietypen bei Karzinom (Chloranaemien).

Nunmehr bleibt mir aber doch nichts anderes mehr übrig, als endlich auch von den *gewöhnlichen Anaemieformen*, welche als Begleiterscheinung von Krebserkrankungen beobachtet werden, zu sprechen.

1. Ursachen.

Sie sind ungemein häufig, ja geradezu regelmäßig: und trotzdem kann ich über sie verhältnismäßig kurz hinweggehen. Sie sind nämlich Chloranaemien verschiedenen Grades ohne

irgend etwas Besonderes und Charakteristisches, und auch für i h r e Entstehung ist meiner Überzeugung nach das Karzinom nicht an sich, sondern zumeist nur durch Vermittlung kleinerer und größerer Blutungen verantwortlich zu machen.

Das soll aber nicht ohne die gebührliche Einschränkung gesagt werden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß vom Karzinom Protoplasmagifte in den Kreislauf des Organismus aufgenommen werden, welche die allgemeine Kachexie auch unabhängig von einer etwaigen Ernährungsbehinderung einleiten. Die vitale Energie des Zellstaates wird herabgedrückt, und dem Zellstaate des Organismus gehören als sehr empfindsame Glieder auch die Elemente des Blutbildungsystemes an; auch ihre vitale Energie wird also ebenso wie die anderer Gewebselemente einer Herabminderung durch das Karzinom unterliegen können. Ich will auch nicht leugnen, daß hiebei, wie das N a e g e l i*) meines Erachtens allerdings viel zu sehr betont, weniger die Erythrozytenproliferation als die Haemoglobinsynthese leiden dürfte, und daß sich auch ohne Blutungen ein gewisser, sicherlich niemals hoher Grad von Chloranaemie als direkte Begleiterscheinung der Karzinomentwicklung und als Teilerscheinung der allgemeinen Kachexie zu bilden vermöge.

Daß aber Toxine vom Karzinom her, welche einen schädlichen Einfluß auf die Erythrozytenbildung im Knochenmarke entfalten, wahrscheinlich die w i c h t i g s t e Ursache der Karzinom-Anaemien darstellen, wie das N a e g e l i meint, muß ich entschieden in Abrede stellen. Meiner Erfahrung und Überzeugung nach ist die wichtigste Quelle aller nur halbwegs schwereren Karzinomanaemien, soferne es sich nicht eben um ausgedehnte Knochenmarkmetastasen handelt, die aus dem oberflächlich oder tief ulzerierten Karzinom erfolgende Blutung. Das morphologische Bild der Karzinomanaemien widerspricht dieser Auffassung in keiner Weise — im Gegenteil, es entspricht ihr direkt. Ich brauchte Sie also nur auf das über subakute und chronische Blutungsanaemien in ihren verschiedenen Stärke- und Entwicklungs- und Rückbildungsgraden früher Gesagte zu verweisen, und hätte alles getan, was zur Kennzeichnung der gewöhnlichen Karzinomanaemien erforderlich ist. — Ich will Ihnen aber doch noch ein kleines Bild zur

*) Lehrbuch, 1. Auflage, S. 480 u. 485.

augenblicklichen Vergegenwärtigung entwerfen, um so mehr, als ich nicht nur über die Erythrozyten-, sondern auch über die Leukozytenverhältnisse einiges sagen möchte.

2. Erythrozytenbild.

So eine gewöhnliche, gemeine Karzinom-Anaemie ist also gekennzeichnet einerseits durch eine zumeist nur mäßiggradige Abnahme der Erythrozyten und eine in verschiedenem Grade stärkere Abnahme des Haemoglobingehaltes, so daß der Färbeindex jedenfalls unter 1.0 steht; bei leichteren Graden kann auch die Erythrozytenzahl noch annähernd oder sogar völlig normal sein. Werte unter 2 Millionen sind zwar von allen Seiten, auch von mir wiederholt beobachtet worden, sind aber im allgemeinen doch selten, Werte zwischen 2½ und 4½ Millionen sind am häufigsten. Die Haemoglobinwerte schwanken dabei natürlich ebenfalls innerhalb der weitesten Grenzen, und gar nicht selten sind sie auffällig niedrig, etwa so wie bei einer schweren Chlorose: also 25—50% der Norm in schweren Fällen, 50—70 % in leichteren. Auch der Färbeindex kann gerade so niedrig sein wie bei einer Chlorose, dann nämlich, wenn es sich um eine lange bestehende, ausgesprochen chronisch entstandene Anaemie handelt; in solchen Fällen kann er zwischen 0.4 und 0.6 schwanken. In frischeren Fällen, namentlich wenn die Anaemie verhältnismäßig rasch entstanden ist, braucht er aber auch nur wenig subnormal zu sein, etwa 0.6 bis 0.9; daß er bei ganz rascher Entstehung der Anaemie auch 1.0 betragen oder um diesen Wert herum schwanken kann, haben Sie ja schon aus den oben angeführten Fällen entnehmen können. Gewöhnlich steht er deutlich unter der Norm, weil eben bei Karzinomen die Blutungen nur relativ selten massig und einmalig, regelmäßig vielmehr klein sind und sich dafür häufig wiederholen. Darin liegt der eigentliche Grund, warum man bei Magenkarzinomen so viel seltener akute Anaemien mit hohem Färbeindex beobachten kann als beim runden Magengeschwür, nicht aber in einer spezifischen Einwirkung der Karzinomgifte auf das Knochenmark, wie Naegeli gemeint hat.

Das morphologische Blutbild hängt nicht so sehr von der Schwere, als von der Raschheit oder Langsamkeit der Entstehung der Anaemie ab und von der Zeit, welche seit dem Eintritt oder dem Beginne der Blutung verstrichen ist. Bei relativ hohem Färbeindex sind also gewöhnlich blasse und normalgefärbte Erythrozyten nebeneinander zu finden, bei sehr niedrigem Färbeindex sind alle Erythrozyten mehr oder minder auf-

fällig haemoglobinarm. Sehr häufig findet man die früher schon wiederholt beschriebenen etwas gequollenen, wie zerknittert oder angefressen aussehenden, schwach polychromatischen Erythrozyten. Es finden sich natürlich auch Größenunterschiede, immer mit der Neigung zu Verkleinerung, und auch Unregelmäßigkeiten der Form, insbesondere längliche Gestalten; nur selten aber ausgesprochene Makrozyten, Mikrozyten oder Mikropoikilozyten. Auch basophil granulierte Erythrozyten können ebenso wie bei einer Blutungsanaemie aus anderer Ursache vorhanden sein, und ebenso finden sich in schweren Fällen hie und da vereinzelte Normoblasten, stets jedoch spärlich und in leichteren Fällen gar nicht. — Die Blutplättchen sind regelmäßig, und zwar oftmals in sehr hohem Grade vermehrt.

3. Blutplättchen.

4. Leukozytenbefunde.

Eine gesonderte Besprechung erfordern die Leukozyten, weil im allgemeinen über deren Verhalten bei Karzinomen nicht ganz richtige Meinungen herrschen.

Es ist zunächst die Tatsache festzustellen, daß eine Leukozytenvermehrung nicht zum Blutbilde des Karzinoms gehört, mag nun eine Anaemie bestehen oder nicht. Ich habe im Gegenteil sogar den bestimmten Eindruck gewonnen, daß die Karzinome insolange regelmäßig ohne wesentliche Leukozytose verlaufen, als sie nicht ulzeriert sind und als nicht durch den Zerfall größerer Geschwulstanteile Leukozytose erregende Substanzen in den Kreislauf resorbiert werden können, oder insolange nicht andere Komplikationen auftreten. — Darnach wäre also die zweifellos häufig zu beobachtende Leukozytose wieder nicht oder doch zumeist nicht ein direktes Symptom des Karzinoms an sich, sondern eine Folge der bei seinem Zerfall oder auf andere Weise entstehenden sekundären Vorgänge. Wiederum ist hier die ausgebreitete Metastasierung ins Knochenmark zunächst auszuschalten, welche auf einem durchaus anderen Wege eine oftmals sehr bedeutende Leukozytose hervorbringt.

Besteht keine Leukozytose, so sind die Leukozyten-Prozentverhältnisse entweder normal, oder es besteht — und das ist der häufigste Befund dabei — eine leichte Vermehrung der Granulozyten, zumeist gleichzeitig mit einer auffälligen Reichlichkeit der großen einkernigen Leukozyten. Viel seltener besteht bei leukopenischen Werten sogar eine relative Zunahme der Lymphozyten, also das Bild, welches der

chronischen Blutungsanaemie bei gleichzeitiger Erschöpfung der Markregeneration zukommt. — Besteht eine Leukozytose, so ist sie regelmäßig nicht auffällig hoch, erreicht selten 20.000 und höhere Werte, und regelmäßig ist sie eine überwiegend neutrophile, d. h. die Gesamtleukozytenvermehrung wird vorwiegend durch eine Zunahme der neutrophilen Elemente hervorgebracht. — Niemals ist aber (es sei denn, daß die Leukozytose durch eine komplikative Eiterung oder Entzündung hervorgebracht wurde), das Bild so einseitig entwickelt, wie gewöhnlich bei der infektiösen Leukozytose, und niemals sind infolgedessen die Verhältniszahlen der Neutrophilen besonders hohe; Werte von 65 bis höchstens 80% Neutrophilen sind die gewöhnlichen. Dabei finden sich regelmäßig leichtgradige morphologische Veränderungen der Neutrophilen wie bei leichteren Infektionskrankheiten. Zumeist findet man auch vereinzelte unreife Elemente, gelapptkernige Metamyelozyten und rundkernige Myelozyten, wie sie ja bei keiner längere Zeit hindurch andauernden Leukozytose fehlen und wie sie übrigens in sehr geringer Zahl im Karzinomblute auch bei Fehlen einer Leukozytose oftmals gefunden werden können, wenn man nur genügend Ausdauer im Suchen hat.

Die Eosinophilen fehlen bei unkomplizierten Karzinomen niemals im Blute; selbst bei hochnormalen oder leukozytotischen Gesamtwerten sind sie oftmals noch in normaler Verhältniszahl vertreten, ja es gibt Fälle, wo sie deutlich oder sogar in hohem Maße vermehrt sind. Eine ausgesprochene Vermehrung der Eosinophilen, derart, daß man von einer gemischten neutrophil-eosinophilen Leukozytose sprechen konnte, erinnere ich mich nur zweimal gesehen zu haben; einmal bei einem großen Ovarialtumor mit Bauchfellmetastasen, welcher anatomisch dazumal als «Perितheliom» diagnostiziert wurde, und viel später und in geringerem Ausmaße bei einem jauchenden und blutenden Karzinom der Cervix uteri. Bei dem ersteren Falle, der bis zum Tode beobachtet werden konnte, ging übrigens gegen das Lebensende zu die Eosinophilie sehr bedeutend zurück; auf ihrer Höhe aber hatte sie ganz gewiß 10—15% der etwas über 10.000 betragenden Gesamtleukozytenzahl ausgemacht; die genaueren Werte sind mir nicht mehr erinnerlich.

Bezüglich der Mastzellen ist nichts Auffälliges zu vermerken; sie sind wie bei allen symptomatischen Anaemien mitunter in ziemlich reichlicher Zahl, bis zu 1% und auch darüber

vertreten. — Ebensowenig ist über große einkernige Leukozyten und Lymphozyten ein wesentlicher Vermerk zu machen. Daß die ersteren bei Leukozytosen relativ hohe Prozentwerte und somit auch eine Steigerung ihrer absoluten Zahl erreichen, wurde schon erwähnt. Mitunter sind da auch noch unreife oder mit außergewöhnlich dichter azurfarbener und staubartiger Granulierung versehene Exemplare anzutreffen. Die Lymphozyten sind in ihren absoluten Werten nie vermehrt, eher vermindert, prozentisch bei niedriger Leukozytenzahl manchmal vermehrt, bei hochnormaler oder erhöhter sicher prozentisch, manchmal auch absolut eher vermindert, doch ebenfalls nie so ausgesprochen wie bei infektiösen Leukozytosen mittleren oder höheren Grades. — Regelmäßig finden sich bei Karzinomen auch Plasmazellen im Blute, bei bestehender Anaemie mit und ohne Leukozytose manchmal sogar in einer sehr beträchtlichen Anzahl, selbst mehrere Prozente des Gesamtwertes. Sie gehören sowohl kleinen wie großen, lymphozytären wie offenkundig myeloblastischen Typen an.

Vielleicht darf ich hier auch ein Wort über die vor einer Reihe von Jahren wiederholt gemachten Versuche anfügen, welche darauf hinausgingen, das *Fehlen einer Verdauungsleukozytose bei Magenkarzinomen* diagnostisch zu verwerten. Die Sache ist im Sande verlaufen, wie das bei der unendlichen Verschiedenheit der Resorptionsbedingungen, welche sich für eingeführte Eiweißstoffe bei vorhandenen Magenkarzinomen ergeben müssen, eigentlich von vorneherein zu erwarten gewesen wäre. Zunächst ist eigentlich die Verdauungsleukozytose, wie wir viel früher auseinandergesetzt haben, an sich ein viel zu unsicheres Vorkommnis, als daß man auf ihrem Fehlen diagnostische Erwägungen aufbauen dürfte. Andererseits hat sich wohl bei einem Teile der Fälle von Magenkarzinom ein promptes Ausbleiben der Leukozytensteigerung nach Zufuhr einer eiweißreichen Mahlzeit (oder als Ersatz dafür nach Zufuhr von Nukleinpräparaten) beobachten lassen, in anderen Fällen aber trat sie bei Karzinomen ein und blieb bei andersartigen Magenstörungen aus. Wir tun also am klügsten, auf solche naturgemäß ganz unverläßliche Hilfsmittelchen der Diagnostik nicht erst weiter einzugehen.

5. Verlauf.

Über den klinischen *Verlauf* der gewöhnlichen Karzinomanaemie sei nun noch in Kürze folgendes vermerkt. Es ist selbstverständlich, daß durch eine schließlich das Leben ver-

nichtende und schon lange vorher zu schwerer Kachexie führende Erkrankung auch das Blutbildungsystem in seiner Leistungsfähigkeit herabgedrückt werden muß; aber es geschieht dies nicht in einem ganz besonderen, sondern eben in jenem Ausmaße, in welchem der Gesamtorganismus unter der Erkrankung leidet. Ist diese noch im wesentlichen lokal und hat sie zu keiner besonderen Allgemeinschädigung geführt, so ist auch das Markgewebe noch immer annähernd reaktionsfähig; und entsteht in einem solchen Zustande z. B. infolge von Blutverlusten eine Anaemie, so können wir auch auf eine relativ gute Reaktion des Markes und auf eine prompte Regeneration rechnen, vorausgesetzt, daß der zur Anaemie Anlaß gebende Umstand nicht weiter wirksam bleibt. Hört also in solch einem Falle die Blutung auf, so wird sich die entstandene Anaemie bei einem Karzinom auch nicht wesentlich schlechter zurückbilden als bei einem Magengeschwür — immer unter der früher gemachten Voraussetzung. Ist aber der Organismus schon vorher in seiner Leistungsfähigkeit durch die karzinomatöse Kachexie geschwächt worden, so wird auch das Marksystem gelitten haben und die Regeneration des Blutes wird minder vollkommen und langsamer vonstatten gehen als bei einem sonst gesunden Organismus; ja bei sehr schwerer Kachexie wird sie vielleicht von vorneherein oder doch sehr bald völlig versagen. Dann wird die Anaemie trotz Aufhörens der zugrunde liegenden Blutung bestehen bleiben und im Laufe der Zeit sogar weitere Fortschritte machen, weil eben das Mark auch den weiteren geringen Ansprüchen nicht zu genügen vermag infolge Erschöpfung.

Eine wesentliche und sogar relativ rasche Besserung einer z. B. durch Blutung entstandenen Anaemie ist also bei einem Karzinomkranken durchaus möglich und kommt auch oft genug zur Beobachtung. Erinnern Sie sich nur an den heute mitgeteilten Fall O., der in 9 Tagen um 900.000 Erythrozyten und um 15% Haemoglobin zugenommen hat. — Daß aber schließlich ein Karzinomkranker, der einmal aus irgend einem Grunde anaemisch wurde, doch schließlich fast immer in einem gewissen Grade anaemisch bleibt, beruht eben darauf, daß zumeist ein vollständiges Versagen der anaemieerzeugenden Schädlichkeit nicht zu erreichen ist — handelt es sich doch regelmäßig um chronische kleine Blutungen — und daß andererseits bei längerdauernder Schädigung auch das Markgewebe des kranken Menschen doch jedenfalls früher erschöpft wird als das eines

sonst völlig gesunden. Diese zwei Gründe sind es auch, aus welchen die Regeneration des Blutes nach einer Magenblutung gewöhnlich langsamer verläuft und unvollkommen bleibt, wenn es sich um ein Karzinom handelt, währenddem sie bei einer Ulkusblutung rascher und vollkommener vonstatten zu gehen pflegt, dann wenigstens, wenn die Blutung aufhört und der Organismus sonst noch nicht zu sehr geschwächt worden ist. Unter den gleichen Bedingungen würde sie aber auch bei einer Karzinomblutung annähernd eben so rasch und so vollkommen vor sich gehen.

*

Blutbefunde bei metastatischer Knochenmarkkarzinose.

Damit glaube ich alles Belangreiche über die gewöhnliche Karzinom-Chloranaemie gesagt zu haben und wende mich nun zur Besprechung der sehr interessanten und bedeutungsvollen Blutbefunde, welche sich ergeben können, wenn ein Karzinom auf dem Wege der Metastasierung ausgebreitete Infiltrationen im Knochenmarke setzt.

Die Kenntnis dieser Veränderungen ist von der Klinik Neusser ausgegangen, aus welcher Epstein im Jahre 1896 die erste Beobachtung veröffentlichte*). Und unsere Klinik hätte auch eine ganze Anzahl weiterer Beiträge liefern können, bevor noch anderen Ortes Erfahrungen gesammelt und veröffentlicht wurden, wenn meine eigenen Beobachtungen aus den Jahren 1896, 1899 und 1901 zur Veröffentlichung, für die sie bestimmt waren, gelangt wären. Aber ich kam, wie das schon so geht, nicht zu dieser Arbeit und meine Fälle sind auch bis heute noch nicht mitgeteilt worden, während von anderen Seiten eine ganze Reihe von Veröffentlichungen über diese Frage vorliegt. — Gestatten Sie also, daß ich im folgenden auch kurze Skizzen meiner eigenen Beobachtungen einflechte und dadurch eine alte Unterlassungsünde auszubessern versuche.

1. Vorkommen und Ausbreitungsart der Markmetastasen.

Es ist gar nicht häufig, daß Karzinome Metastasen ins Knochensystem hinein setzen; aber es gibt auffälligerweise einzelne Organe, bei welchen gerade das Gegenteil der Fall ist, soferne sie eben karzinomatös erkranken, indem dann mit besonderer Vorliebe das Knochenmark der Sitz ihrer Metastasen wird. An erster Stelle sind da die Mammae zu nennen. Das müssen Sie sich geradezu als Gesetz merken. Im vorigen Jahre

*) Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 30.

kam eine Frau auf meiner Abteilung zur Aufnahme mit der Klage über große Schmerzen in den Knochen und mit Auftreibungen der Oberschenkelknochen. Der Sekundarius, welcher mir die Kranke vorstellte, sagte, er könne sich gar nicht erklären, woher diese Erscheinungen rühren. Ich deckte die Kranke ab, sah sofort eine Operationsnarbe auf der rechten Brustseite an Stelle der fehlenden Mamma und sagte, ohne mich überhaupt auf eine Untersuchung einzulassen: «Aber Doktorchen, sehen Sie doch daher, hier haben Sie die Erklärung für alles!» Tatsächlich handelte es sich, wie die weitere Untersuchung zeigte, um eine geradezu unglaublich ausgedehnte metastatische Karzinose des gesamten Knochensystemes, durch welche vielfach auch die kompakte Rindensubstanz bis auf papierdünne Lamellen vernichtet worden war, so daß mehrfache Spontanfrakturen entstanden, wie das in solchen Fällen unvergleichlich schöne Röntgenbild uns zeigte. Und bei all dem hatte damals diese Kranke keine Spur von jenen Veränderungen im Blute, von welchen jetzt die Rede sein soll!

Es sei also gleich hier noch bei der Einleitung mit besonderem Nachdrucke darauf hingewiesen, daß die Veränderungen im Blutbilde zwar, wenn sie vorhanden sind, etwas außerordentlich Auffälliges, in die Augen Springendes und diagnostisch Wertvolles sind, daß sie aber ja n i c h t a l s F r ü h s y m p t o m einer Knochenmarkkarzinose aufgefaßt werden dürfen, sondern im Gegenteil oftmals der längst gestellten Diagnose geradezu verschämt nachhinken. Ich darf wohl hier auch gleich anfügen, daß wir bei vereinzelten metastatischen Karzinomknoten im Knochensystem unter gar keinen Umständen auf einen außergewöhnlichen Blutbefund rechnen dürfen; unter solchen Verhältnissen ist ein derartiges Vorkommnis geradezu ausgeschlossen. Es müssen schon entweder sehr zahlreiche Knoten in den Knochen vorhanden sein, oder es muß eine das ganze Knochensystem oder seinen größten Teil förmlich diffus infiltrierende Karzinose des Markgewebes vorliegen, wenn jene Befunde in die Erscheinung treten sollen. Und das ist eben gerade bei den mit so besonderer Vorliebe ins Knochensystem metastasierenden Mammakarzinomen weitaus mehr und typischer als bei Karzinomen anderen Ursprunges der Fall, indem sich ihre Metastasen, von einzelnen regionären Drüsenschwellungen abgesehen, manchmal ganz allein auf das Knochenmark beschränken, dieses aber mit einer geradezu bestialischen

Zerstörungswut überallhin verfolgen, wohin es sich nur vor dem eindringenden Todfeinde flüchten mag.

Die infiltrierende Karzinose beginnt also dort, wo funktionierendes Mark vorhanden ist — in der Wirbelsäule, im Brustbein, in den Rippen und vielleicht auch sonst in platten Knochen. Das funktionierende Mark wird bis auf relativ geringe Reste von hier durch das schrankenlos wuchernde Aftergewebe verdrängt. Nun siedelt sich funktionierendes rotes Mark in den langen Röhrenknochen an, in den proximalen Teilen der proximal gelegenen Knochen beginnend und von hier gegen das distale Ende fortschreitend, und ebenso wieder in den distal gelegenen Knochen in gleicher Reihenfolge. Genau in der gleichen Weise folgt aber dem neugebildeten Markgewebe das Karzinom: Kaum ist das frische rote Mark gebildet, so ist auch das Karzinom schon im Werden, und so bleibt schließlich dem Markgewebe nichts übrig als die Ansiedlung außerhalb des Knochensystemes, in der Milzpulpa, etwa auch in den Drüsen, in der Leber und überall, wo sonst noch außerhalb des Knochenmarkes perivaskulär myeloide Zellbildung zur Entwicklung zu gelangen pflegt. Aber selbst hier ist es vor dem Feinde nicht gesichert: selbst in die Milzpulpa jagt er ihm nach, also in ein Gebiet, in dem man doch sonst so gut wie nie Karzinommetastasen sieht.

Sie werden vielleicht, meine Herren, das eben Gesagte für schematisiert halten; ich kann Sie aber versichern, daß es wirklich so ist, wenn auch schließlich nicht in allen Fällen gerade jede Einzelheit peinlich so eingehalten wird, wie es im Schema steht; man bekommt wirklich den Eindruck eines systematisch gegen das Markgewebe geführten Vernichtungskampfes. — Bei Karzinomen anderen Ursprunges habe ich ja auch oft multiple metastatische Knoten im Knochensysteme gesehen, aber niemals eine solche diffus infiltrierende und systematisch verdrängende Karzinose. Übrigens sind ja doch auch nicht alle Mammakarzinome, welche ins Knochensystem metastasieren, so boshaft, wie ich das eben geschildert habe; manche Fälle auch dieser Art begnügen sich mit multiplen Einzelknoten an Stelle der mehr diffusen und alles vernichtenden Infiltration.

Unter jenen Organen nun, deren Karzinome eine gewisse Vorliebe für Knochenmarkmetastasen aufweisen, sind außer der Mamma noch besonders hervorzuheben: die sämtlichen

Sexualorgane beider Geschlechter (Prostata, Penis, Ovarien, Uterus), ferner die Schilddrüse und die Nebennieren. Viel seltener kommt es bei karzinomatöser Erkrankung anderer Organe zu solcher Metastasierung, am ehesten noch etwa bei skirrhösem Karzinom des Magens. — Meine eigenen Beobachtungen über Knochenmetastasen erstrecken sich auf 5 Mammakarzinome, 2 Karzinome der Prostata und eines der rechten Nebenniere, zusammen also auf nicht weniger als 8 Fälle.

2. Ihre klinischen Symptome.

Bevor ich auf die Blutbefunde selbst eingehe, möchte ich doch zunächst einige Worte sprechen über die klinische Symptomatologie dieser Zustände und ihre klinische Diagnostik. Es ist nämlich durchaus nicht immer so einfach, die Diagnose der Knochenmarkmetastasierung zu stellen. Oftmals werden nur unbestimmte und dabei mitunter außerordentlich wechselnde Schmerzen in den verschiedensten Gebieten des Skelettes angegeben. Sehr häufig ist die Klage über Kreuzschmerzen, über Seitenstechen, über Schmerzen in den Gliedern; die Kranken drücken sich dabei aber manchmal sehr unklar aus. — Bei dem ersten Falle diffuser Karzinose des Knochensystemes, den ich beobachtete, waren noch wenige Tage vor dem Tode die Schmerzangaben der Kranken so wechselnd und inkonstant, geradezu launisch, daß die gut beobachtende und intelligente Wärterin mir eines Morgens sagte: «Ich weiß nicht, Herr Assistent, ob die Kranke wirklich ein Knochenmarkkarzinom hat, denn heute hat sie sich wieder ganz ohne Schmerzen bewegt.» Ich sagte der braven Pflegerin damals allerdings etwas boshaft lächelnd, sie möge sich nicht allzu viel mit der Diagnostik einlassen, ich werde auch trotz ihrer Zweifel Recht behalten — aber ihre Beobachtung von dem ganz unglaublichen Wechsel der Erscheinungen bei einem doch gewiß mindestens stationären Zustande war ohne jede Frage richtig. Derart wechselnde Schmerzen sind oft das einzige klinisch bemerkbare Symptom, während objektiv jeder greifbare Befund fehlen kann.

Sehr lange Zeit wartete ich bei einer kaum 24 Jahre alten Dame auf einen Beweis für die Richtigkeit meiner sofort bei der ersten Untersuchung gestellten Diagnose, so daß ich, nachdem Monate verstrichen waren, ohne daß ein objektiv faßbarer Befund sich entwickelt hätte, allen Mut der Überzeugung aufbieten mußte, um an der Richtigkeit meines ursprünglichen Urteiles nicht selbst zu zweifeln.

Die Dame war noch als Mädchen an einer Schwellung der rechten Brust erkrankt, welche ihrem Hausarzte verdächtig erschienen war. Dieser hatte sie zu einem Spezialisten, ich glaube zu einem Frauenarzt geschickt, und dieser hatte unbegreiflicherweise die Sache für etwas Harmloses gehalten und die Kranke durch ungefähr 8 Monate mit lokaler Behandlung hingezogen und während dieser Zeit sogar heiraten lassen! Schließlich war die Dame doch noch zu einem Chirurgen gegangen, und dieser hatte sofort die Amputation der Mamma mit Ausräumung der Achselhöhle gemacht, da es sich um ein offenkundiges Karzinom handelte. Das war im Juni 1908. Aber nun war es zu spät. Schon im September stellten sich Schmerzen im Rücken ein, welche in ihrer Stärke sehr wechselten und um den 20. Oktober herum besonders heftig wurden, so daß die Kranke am 23. Oktober meinen Rat suchte.

Ich fand eine ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit der Brustwirbelsäule vom 6. Brustwirbeldorn nach abwärts, besonders bis zum 9., und eine dieser Zone entsprechende Hauthyperästhesie bei sonst absolut negativem Organbefunde. Im Blute konnte ich weder eine Anaemie, noch einen Erythroblasten, noch einen Myelozyten nachweisen, und die von Holzknecht gemachte radiographische Aufnahme der Wirbelsäule ergab keine nachweisbaren Veränderungen. Meine sofort gestellte Diagnose, daß es sich um beginnende Metastasenbildung in der Wirbelsäule handle, blieb aber unerschütterlich, trotz des ungeheuren Wechsels der subjektiven Beschwerden, die durch viele Wochen unter Arsenbehandlung eine sehr bedeutende Besserung zeigten, obgleich, wie gesagt, monatelang kein objektiver Befund nachweisbar war und obgleich sich zweifellos hysterische Erscheinungen dazu gesellten. Am 17-I-1909 machte ich noch einmal eine Blutuntersuchung, wieder mit negativem Erfolge. Es bestand zwar eine Leukozytose von 14.500, aber es fand sich weder eine Anaemie, noch ein Myelozyt, noch ein Erythroblast bei sorgfältigstem Suchen; es war eine gemeine neutrophile Leukozytose mit wenigen eosinophilen Zellen.

Am 9-II. und selbst am 20-III. noch neigte ein gleichfalls zu Rate gezogener Neurologe zur Annahme einer Hysterie, da er absolut nichts Organisches nachweisen konnte. Ich ließ mich aber auch dadurch in meiner Meinung nicht beirren, umso weniger, als inzwischen die Druckschmerzhaftigkeit auch auf die Lendenwirbelsäule übergegriffen hatte, die Schmerzen in ganz charakteristischer Weise bei aufrechter Haltung so stark wurden, daß die Kranke schließlich bei Gehversuchen zusammenbrach, und auch Ausstrahlung im rechten Kruralisgebiete auftrat. Im April kam es dann zu einer deutlichen Parese in diesem Gebiete und zu Blasenbeschwerden, womit die Diagnose endlich gesichert war. Ende Mai bestand bereits eine Parese beider unteren Extremitäten, dann trat zunehmende Kachexie auf; im Juli 1909 fand ich auch Metastasenbildung in den Schädelknochen, und erst bei dieser Untersuchung am 17-VII-1909 gelang es mir, bei leichter Chloranaemie einige, aber auch jetzt noch sehr spärliche Myelozyten und nach langer Mühsal des Suchens auch ganz vereinzelte Normoblasten nachzuweisen. Die Leukozytenzahl war jetzt auf 6600 gesunken und die Lymphozyten machten davon genau 50.0% aus, ohne daß sich klinisch hätten Drüsenmetastasen nachweisen lassen.

In der Folgezeit machte die arme Kranke im Anschlusse an eine Angina auch noch eine Perikarditis durch und überstand sie, dann wurde

ein großer, harter Tumor im Bereiche der Lendenwirbelsäule und mehrere neue am Schädel und am linken Schlüsselbeine nachweisbar, die Kranke verfiel sodann, sei es infolge von Inanition, sei es infolge der Druckwirkung der Schädelknochenmetastasen, im November 1909 in psychische Störungen, und all dieser Jammer dauerte noch monatelang an, bis die Kranke schließlich am 4-VI-1910 von diesem unsäglich traurigen Dasein erlöst wurde.

Das war ja allerdings ein ungewöhnlich langsamer Verlauf, und der Sitz der Tumoren, welche wirklich steinhart anzufühlen waren, ist sicher zu einem großen Teile periostal gewesen; vielleicht war das alles in der Eigenart des primären Mammatumors begründet, der offenkundig einen relativ gutartigen Charakter gezeigt hatte. Sie können sich aber vorstellen, auf eine wie harte Probe das diagnostische Selbstvertrauen des Arztes und insbesondere das Vertrauen des Patienten und seiner Familie zum Arzte durch solche Fälle gestellt werden kann und muß, wenn es 5—6 Monate bei täglich wechselnden Schmerzäußerungen bleibt, ohne daß irgend ein sicherer organischer Befund erhoben werden könnte.

Auf der anderen Seite tut ein weiterer Fall der Klinik Neusser aus dem Jahre 1904, von welchem ich nicht mehr über genauere Aufzeichnungen verfüge, dar, wie frühzeitig die Knochenmetastasen und auch ein verwendbarer Blutbefund hie und da auftreten können. Auf die Klinik kam eine Frau mit der Klage über Kreuzschmerzen. Wir konnten nichts Besonderes finden, nur eine Druckempfindlichkeit der Lendenwirbel. Da entdeckte ich bei der genaueren Untersuchung eine scharf umgrenzte, etwa eigroße Geschwulst in der sonst völlig unverändert aussehenden linken Mamma. Die Kranke hatte von der Schwellung nichts gewußt, regionäre Achseldrüsenschwellungen waren meines Erinnerns nicht nachweisbar; im Blute aber fand ich bei fehlender Anaemie und normaler Leukozytenzahl bereits einige Erythroblasten und mehrere Myelozyten, wohl als untrügliche Zeichen dafür, daß die Schmerzen der Lendenwirbelsäule bereits der Ausdruck von Knochenmetastasen dieses bisher symptomlosen und nur zufällig entdeckten Mammatumors seien, an dessen Karzinomnatur man sonst noch hätte zweifeln dürfen. Nach acht Tagen hatte die Zahl der Erythroblasten und Myelozyten schon beträchtlich zugenommen (erstere etwa 50 auf den mm³, letztere zwischen 3 und 4% bei 4300 Weißen). Die Kranke verließ aber leider, anscheinend darüber gekränkt, daß wir

unsere Aufmerksamkeit mehr ihrer Mamma und ihrem Blute als ihren Kreuzschmerzen zuwendeten, sehr bald die Klinik und ich habe nichts mehr von ihr gehört.

Regelmäßig ist bei den Mammakarzinomen die Wirbelsäule dasjenige Gebiet, in welchem sich die Metastasen zuerst nachweisbar lokalisieren. Die Erscheinungen, welche diese Wirbelherde hervorbringen, sind aber oftmals nur Druckschmerzhaftigkeit oder spontaner Schmerz bei aufrechter Haltung, ähnlich etwa wie bei einer Karies. Es ist auch bei ausgebreitetster Erkrankung nicht notwendig, daß irgend eine Deformation der Wirbelsäule zustande kommt, oder daß eine Kompression des Rückenmarkes oder der austretenden Nervenwurzeln erfolgt, obwohl das hie und da vorkommt. Im letzteren Falle beherrschen dann die spinalen Erscheinungen das klinische Bild, wie Ihnen der zweite später ausführlicher mitzuteilende Fall meiner eigenen Beobachtungen zeigen wird. Solche Erscheinungen treten aber immer nur auf, wenn es sich neben der diffusen Infiltration, welche den geringsten Widerständen folgt und die Form der Knochen unverändert läßt, auch um eine umschriebene Bildung größerer und schrankenlos um sich greifender Karzinomknoten im Markgewebe handelt, oder wenn es bei ausschließlich infiltrierender Karzinose infolge Verdünnung der Rindensubstanz des Knochens oder Vernichtung der Tragfähigkeit der Wirbelkörper zu einer Spontanfraktur kommt. Gleiche Veränderungen können unter analogen Verhältnissen natürlich auch anderwärts, insbesondere im Bereiche der langen Röhrenknochen zur Beobachtung gelangen.

Blutbefunde in den verschiedenen Graden und Arten der Entwicklung. Beispiele dafür.

Es ist nun ganz bemerkenswert, daß geradezu ausschließlich bei primären Mammakarzinomen jene diffuse, gleichmäßig infiltrierende Karzinose des ganzen Knochensystemes angetroffen wird, während bei Karzinomen anderen primären Sitzes regelmäßig nur eine vielfache Knotenbildung im Knochensysteme zustande kommt oder höchstens eine Infiltration umschriebener Knochengebiete. So habe ich im Frühjahr 1896 bei einem operierten primären Prostatakarzinom eine ausgebreitete Infiltration der Beckenknochen, des Kreuzbeines und der untersten Anteile der Lendenwirbelsäule gesehen, ohne daß wenigstens meiner Erinnerung nach das übrige Knochensystem in nennenswertem Ausmaße beteiligt gewesen wäre. Im Blute fand sich bei diesem Kranken eine

schwere Chloranaemie (mit rund 2 Millionen Erythrozyten und 20% Haemoglobin) und eine starke Leukozytose von 28.000—34.000, hervorgebracht durch eine hochgradige Vermehrung der morphologisch kaum veränderten Neutrophilen, während Eosinophile und Mastzellen fast gänzlich fehlten. Von pathologischen Zellformen konnte ich in diesem Blute nur eine größere Anzahl von Normoblasten mit piknotischem Kerne nachweisen, wie ich mich genau erinnere, obwohl es 16 Jahre her sind; bei e i n e r Untersuchung sehr viele, bei einer zweiten, von der ich heute noch ein gut nachgefärbtes Blutpräparat besitze, wesentlich weniger. Dagegen kann ich auch heute in dem erhaltenen Präparate nicht einen einzigen Myelozyten auffinden; es sind nur einzelne doppelkernige neutrophile Riesen und ganz vereinzelte Plasmazellen nachzuweisen. Auch jede Art vergrößerter Erythroblastentypen fehlt vollkommen, und sie fehlten auch in dem erythroblastenreichen Präparate. — Bei einem zweiten Falle von Prostatakarzinom aus dem Jahre 1909 waren die ersten Erscheinungen Kreuzschmerzen gewesen und es fand sich eine Infiltration vorwiegend der Lendenwirbelsäule. Im Blute bestand in diesem Falle eine mäßiggradige Anaemie [R. = 4,090.000, Hb. (Fl. M.) = 55—66%], es fanden sich Größenunterschiede und Poikilozytose, Erythroblasten aber wurden nicht gesehen. Hiegegen wurden bei geringer Leukozytose (9600—13.500) bis zu 2.5% Myelozyten gezählt.

In anderer Hinsicht sehr interessant gestaltete sich ein weiterer Fall, der im Jahre 1903 auf der Klinik Neusser zur Beobachtung kam.

Der 42-jährige Kranke gab an, daß er von seinem dreißigsten Lebensjahre an magenleidend gewesen sei, 1896 einen vorübergehenden Ikterus und 1897 eine schwere Haematemesis erlitten habe. Im nächsten Jahre wurde auf der Klinik Nothnagel ein Magengeschwür diagnostiziert und ihm ein chirurgischer Eingriff empfohlen, den er jedoch ablehnte. Seither hat er noch immer Beschwerden in wechselnder Stärke, war aber arbeitsfähig.

Im Dezember 1902 entwickelte sich allmählich eine Schwäche im rechten Arm und im rechten Beine, es traten Kreuzschmerzen, dann reißende Schmerzen in der rechten Schulter, im rechten Oberarm und rechten Oberschenkel auf, und gleichzeitig auch Kopfschmerzen. Die Magenbeschwerden sind in letzter Zeit geringer, doch magerte der Kranke schon seit Sommer 1902, insbesondere aber seit dem Dezember ab.

Die Untersuchung ergab zunächst eine Druckschmerzhaftigkeit fast aller Nervenstämme auf der rechten Seite, so insbesondere des Supra- und Infraorbitalis, des Plexus cervicalis, des Ischiadicus. Außerdem er-

wiesen sich die Dornfortsätze der obersten Halswirbel und des 5. Lendenwirbels sowie das Kreuzbein als druckschmerzhaft und es bestand eine ausgesprochene Hyperalgesie gegenüber Nadelstichen. Motorische Störungen anfangs undeutlich, später wenigstens eine merkliche Schwäche der rechtseitigen Extremitäten; kein Unterschied in der elektrischen Erregbarkeit zwischen rechts und links, nur rechts größere Empfindlichkeit gegenüber dem faradischen Strome. Im Harn Urobilin, im Blute (8-I-1903) über 4 Millionen Erythrozyten, 75% Haemoglobin, 12.000 Weiße; anscheinend wurden keine pathologischen Zellformen gefunden. — Prostata etwas vergrößert. Im Mageninhalte nach Probefrühstück (24-I-1903) keine freie Salzsäure, Milchsäure schwach positiv, einzelne lange grampositive Stäbchen.

Nach diesen Befunden war die Annahme eines auf Ulkusbasis entstandenen Magenkarzinoms mit multiplen Metastasen in der Wirbelsäule sehr naheliegend. Während der Beobachtung traten folgende Veränderungen auf: Es ließen sich zunächst in der Leber vom 23-I. ab sehr deutliche harte, knotige Einlagerungen, hauptsächlich im rechten Lappen nachweisen, welche zweifellos karzinomatöser Natur sein mußten; bald darauf trat auch leichter Ikterus auf und es fand sich Gallenfarbstoff im Harne. Um dieselbe Zeit wurde die Umgebung des rechten Auges ödematös, sehr bald die rechte Bindehaut chemotisch, der rechte Bulbus vorgetrieben; seine Bewegungen nach oben und außen wurden eingeschränkt, es entwickelte sich eine rechtseitige Ptose, während der Augenhintergrund normal blieb. Dann entstand ein haemorrhagischer Erguß in der rechten Pleura und schließlich auch im Abdomen, und in der Mitte des Brustbeines bildete sich eine umschriebene Schmerzhaftigkeit heraus. Drüsenschwellungen waren nirgends vorhanden, auch nirgends Knochenauftreibungen. Die Wirbelsäule war aber jetzt fast in ihrer ganzen Ausdehnung druckschmerzhaft, ganz besonders in der Gegend der untersten Lendenwirbel und des Kreuzbeines. Im Erbrochenen vom 6-II. fanden sich bei Fehlen von freier Salzsäure sehr zahlreiche grampositive lange Bazillen.

Die Blutbefunde hatten inzwischen folgende Entwicklung genommen: Am 25-I. notierte ich als Ergebnis einer eigenen Untersuchung:

R. = 4,446.000, Hb. (Fl.) 66%, FJ. = 0.74, W. = 9200, darunter Ly. rund 8% und Myel. fast 1%. In der Zählkammer keine Erythroblasten zu sehen. Trockenpräparate liegen mir nicht mehr vor. Im Nativpräparate waren wesentliche Abnormitäten an den Erythrozyten nicht wahrzunehmen. — Am 5-II-1903 zählte ich: W. = 16.840, darunter: 11.2% Ly., knapp 2% Myel. einschließlich einzelner weniger Plz.; ferner etwa 510 Erbl. im mm^3, darunter ganz vereinzelte vergrößerte Typen, sonst nur Nbl.

Am 7-II früh, 24 Stunden vor dem Tode des Kranken, wurde noch einmal eine vollständige Blutuntersuchung vorgenommen, und diese ergab:

R. = 2,216.000, Hb. (Fl.) = 33%, FJ. = 0.74; W. = 18.200, darunter $10^3/_4$% Ly. und 3.8% Myel. (= fast 700 im mm^3) und noch viel zahlreicher gelapptkernige Metamyelozyten in verschiedenen Reifungs- und Übergangstadien zu polymorphkernigen Neutrophilen. Außerdem eine mäßige Anzahl von Plasmazellen. Eosinophile und Mastzellen fehlen, die großen Einkernigen sind auffällig spärlich, so daß also die Neutrophilen zusammen gewiß gegen 85% der Gesamtzahl ausmachen. Die Erythrozyten

weisen schon im Nativpräparate und noch viel stärker im Trockenpräparate ausgesprochene anaemische Veränderungen auf; sie sind durchwegs etwas blässer, zeigen mäßige Größenunterschiede und hie und da eine Andeutung von Poikilozytose. Geradezu massenhaft findet sich mittelgradige Polychromasie in größtenteils gequollenen, unregelmäßig geformten und vielfach wie angenagt aussehenden Erythrozyten, also zumeist von den Charakteren der degenerativen Polychromasie. Endlich sind zahlreiche Erythroblasten vorhanden, nach dem Ergebnis der Kammerzählung 800 im mm³. Sie sind geradezu ausnahmslos Normoblasten, nur ganz vereinzelt finden sich etwas vergrößerte Typen, aber auch diese tragen nicht entfernt einen Megaloblastencharakter. Der größte Teil der Normoblastenkerne ist piknotisch, öfters finden sich Zwilling- oder Kleeblattfiguren. Nur ein kleiner Teil der Kerne ist relativ größer und zeigt deutliche Chromatinstruktur; vereinzelt fand ich auch eine Erythroblastenmitose.

Der Kranke starb am 7-II-1903 und ich diagnostizierte: Karzinom des Magens auf Ulkusbasis mit ausgebreiteter metastatischer Karzinose der Leber und des Knochensystemes. Sekundäre Anaemie, haemorrhagischer Erguß in der Pleura und im Peritoneum. — Die am 8-II. von Prof. Ghon vorgenommene Obduktion brachte aber eine Überraschung: Es war allerdings ein ganz riesenhaftes kallöses, auf das Pankreas übergreifendes, vernarbtes Magengeschwür vorhanden, aber von Karzinomentwicklung keine Spur; dagegen fand sich die nicht vergrößerte linke Nebenniere adenokarzinomatös verändert und das Neoplasma war in die Nebennierenvene eingewuchert. Metastasen bestanden in der rechten Nebenniere, in den Lymphknoten des Retroperitonealraumes und an der großen Kurvatur des Magens sowie des Mesokolons, dann in der Leber und sehr ausgebreitet im Knochensystem. Im Orbitaldache, im Stirnbeine und zum Teile auch im rechten Schläfenbeine fanden sich äußerst dicht stehende, graurote, zum Teile gelbgesprenkelte Tumoreinlagerungen, welche auch auf die Dura mater übergriffen, die weichen Hirnhäute und das Gehirn selbst aber freiließen; in der rechten Orbita rückwärts, dem Periost des Daches unmittelbar anliegend ein kleinhaselnußgroßer Tumor von gleicher Beschaffenheit; gleiche Tumoreinlagerungen durchsetzten die Mehrzahl der Wirbelkörper (mit Ausnahme des 1., 2., 3., 7. und 10. Brust- und des 1. und 4. Lendenwirbels) in großer Menge und sie drangen zum Teile bis unter das Periost und sogar durch dieses bis auf die benachbarte Muskulatur nach außen, letzteres besonders im Bereiche des Kreuzbeines. Geringere Einlagerungen bestanden im Brustbein, entsprechend der Ansatzstelle der 3. Rippe, und im obersten Teile des linken Oberarmes, während der linke Oberschenkel und die Rippen frei von Tumormasse waren. Das Mark der Rippen war rotbraun, in Oberarm- und Oberschenkelknochen fand sich vorwiegend Fettmark, mit kleineren Streifen roten Markes untermengt. Die Milz war plump, nicht wesentlich vergrößert, die Pulpa dunkelbraunrot, leicht abstreifbar und vorquellend. — Histologisch wurde der Fall meines Wissens leider nicht untersucht.

Dieser Fall zeigt Ihnen, ganz abgesehen von der förmlichen Boshaftigkeit der diagnostischen Irreleitung bezüglich des primären Karzinomsitzes, sehr schön die erst in den letzten

2 Lebenswochen sich rasch entwickelnde Veränderung des Blutbildes in der typischen Richtung und bildet somit einen sehr passenden Übergang zur Schilderung jener Fälle, welche während längerer Beobachtungszeit diese Veränderungen des Blutbildes darbieten. Ich möchte Ihnen, bevor ich die diesbezüglichen Ergebnisse eigener und fremder Beobachtung in ihren wesentlichen Charakteren und in ihrer diagnostischen Bedeutung zusammenfasse, jetzt gleich auch noch zwei untereinander klinisch und haematologisch beträchtlich verschiedene Fälle eigener Beobachtung mit vollentwickeltem pathologischem Blutbilde skizzieren und Ihnen so zunächst die verschiedenen Varianten der vorkommenden Befunde möglichst lebendig vor Augen führen.

Der erste Fall, von dem schon oben in Kürze die Rede war, betraf eine 33-jährige Frau, Barbara Sch., welche vom 15-X-1899 bis zu dem am 14-XI-1899 erfolgten Tode auf der Klinik Neusser in Beobachtung stand.

Anamnestisch gab die Kranke an, daß sie bis Weihnachten 1898 stets gesund gewesen sei. Damals bekam sie Husten, Bruststechen und Kopfschmerzen, sie bemerkte bald darauf nußgroße, harte Knoten in der linken Achselhöhle und um die linke Brust herum, magerte stark ab und wurde blässer. Sie wurde am 22-VIII-1899 operiert, wobei die linke Mamma amputiert und die Lymphknoten der linken Achselhöhle entfernt wurden. — Aber schon bald nach der Operation fühlte die Kranke Schmerzen rechts auf der Brust und im Kreuz, und diese steigerten sich in den letzten Wochen derart, daß Pat. gezwungen wurde, das Spital aufzusuchen. — Die Frau hat viermal geboren und befindet sich jetzt im 6. Monate der fünften Schwangerschaft.

Befund: Bei ihrer Aufnahme war die grazile, stark abgemagerte Kranke hochgradig blaß. In der Nähe der Operationsnarbe nur innen ein ganz flaches kleines Knötchen, sonst keine lokalen Rezidiven. Der Befund der inneren Organe war bis auf ein systolisches Herzgeräusch vollkommen negativ. Der schwangere Uterus reichte bis 2 Querfinger unter den Nabel. Im Harne nichts Abnormes, Milz nicht vergrößert, Wirbelsäule nicht druckschmerzhaft. Die Kranke klagte in sehr wechselndem Grade über Schmerzen bald rechts, bald links auf der Brust und im linken Arme. — Ich hatte die Kranke die ersten Tage als einen uninteressanten Fall kaum weiter beachtet, als mich der das Bett führende Hospitant, welcher eine Blutuntersuchung gemacht hatte, zum Mikroskop bat, um zu entscheiden, ob eine eingestellte Zelle, über welche die Herren verschiedener Meinung waren, ein Myelozyt sei. Ich bejahte diese Frage, verschob das Präparat und fand eine große Menge von Myelozyten und rythroblasten, und nun war mit einem Male der Fall sehr interessant geworden, denn ich stellte in Erinnerung an den Epstein'schen Fall sofort aus dem Blutbilde die Diagnose einer Knochenmarkkarzinose, an welche Möglichkeit wir bisher nicht entfernt gedacht hatten.

Das klinische Bild änderte sich bis auf zunehmende Anaemie und Kachexie während der ganzen weiteren Beobachtung so gut wie gar nicht; die Knochenschmerzen wechselten außerordentlich, so daß von der Wärterin Resi die schon oben erwähnten Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose geltend gemacht wurden. Während anfangs besonders eine starke Druckschmerzhaftigkeit der rechtseitigen Rippen angegeben wurde, verschwand diese um den 10. November gänzlich, dafür war aber das Brustbein und waren die linkseitigen Rippen sehr druckschmerzhaft. Konstant war nur die spontane und Druckschmerzhaftigkeit in der linken Schultergegend, besonders am obersten Humerusende. Um den 10-XI. wurde auch eine leichte Parese des Fazialis wahrgenommen, welche sich in den nächsten Tagen noch etwas verstärkte. Das Beklopfen der linken Schädelhälfte in der Gegend der Zentralwindungen schien schmerzhaft zu sein, doch fand sich kein Tumor daselbst. Noch am 13-XI. war keine wesentliche Druckschmerzhaftigkeit der Schulterblätter, der Wirbeldorne, der Arm- und Schenkelknochen nachweisbar. Am 12-XI. erfolgte eine spontane Frühgeburt und bald darnach am 14-XI. der Exitus.

Ich diagnostizierte: Metastatische Karzinose des Knochenmarkes nach operiertem Karzinom der linken Mamma. Kleines lokales Rezidiv. Schwere Anaemie.

Die Blutuntersuchungen hatten folgende Befunde zu Tage gefördert:

I. Untersuchung am 17-X-1899:

R. = 1,450.000, Hb. (Fl.) = 20%, FJ. = 0.69; W. = 17.800. Trockenpräparat: Erythrozyten von sehr verschiedener Größe. Neben den normalgroßen sind sehr zahlreiche kleinere Formen, selbst bis zu Blutplättchengröße herab vorhanden, dagegen trifft man nur ganz vereinzelt abnorm große Zellen. Deutliche Poikilozytose an zahlreichen Zellen, zumeist Birnformen; ebenso reichlich Polychromasie. Sehr zahlreiche Erythroblasten: 456 auf 5000 durchgezählte Leukozyten, absolut also ungefähr 1600 im mm³. Ihre überwiegendste Mehrzahl sind Normoblasten mit teils piknotischem, geschrumpftem, teils gut strukturiertem, größerem Kern. Sehr zahlreich sieht man Zwillingskerne, Kleeblatt- und Rosettenkerne mit selbst 6—7 Fragmenten. Ausgesprochenen, wenn auch öfters etwas vergrößerten Normoblastentypus zeigen von den 456 durchgezählten Erythroblasten 430 Stück. Außerdem aber sind 16 Erythroblasten vorhanden, welche wieder vergrößert erscheinen und morphologisch einen Übergang zu dem in der Zahl von 8 vertretenen ausgesprochen megaloblastischen Typus darstellen. Doch haben auch diese letzteren eine stets gut erhaltene Chromatinstruktur und gute Chromatinfärbung. Zwei Erythroblastenmitosen von Diasterform. — Unter den Leukozyten herrschen durchaus die Neutrophilen, und unter diesen finden sich in sehr großer Zahl Myelozyten, zum Teile relativ klein und weit ausgereift, zum Teile sehr groß und mit einem noch stark basophilen Protoplasma. Auch finden sich vereinzelte eosinophile Myelozyten und sehr spärliche Reizungsformen.

Bei Durchzählung von 5000 (!) Leukozyten in mehreren Präparaten ergaben sich folgende Verhältniswerte: Pol. Neutr. = 55.56%, Neutr. Myel. = 25.96%, (Neutr. zus. also 81.52%), Pol. Eos. = 0.58%, Eos. Myel. = 0.04%, Mz. = 0.30%, Gr. E. = 7.94% und Ly. = 9.62%. — Dabei sind die in mäßiger

Zahl vorhandenen gelapptkernigen unreifen Neutrophilen (Metamyelozyten) je nach ihrer Entwicklung entweder den Myelozyten oder den Polymorphkernigen beigezählt worden.

II. Untersuchung am 27-X-1899, 6 Uhr abends:

W. = 11.800, darunter bei Durchzählung von 2000 im Trockenpräparate: Pol. Neutr. = 57.05%, Neutr. Myel. = 16.80% (Neutr. zusammen = 73.85%), Eos. = 0.40%, Mz. = 0.60%, Gr. E. = 9.45% und Ly. = 15.70%. Morphologisch ist das Blutbild gleich geblieben, doch finden sich wesentlich weniger Erythroblasten: ich zählte 117 Erythroblasten auf 2000 W., absolut also rund 700 Erbl. im mm³. Von jenen 117 Erythroblasten sind: 95 Nbl., 2 Mgbl., 16 Zwischentypen und 4 Mitosen.

III. Untersuchung am 2-XI-1899; keine Zählung, nur Trockenpräparate gestrichen. Bei Durchzählung von 3000 W. ergeben sich diesmal folgende Verhältniswerte: Pol. Neutr. = 66.63%, Neutr. Myel. = 9.03% (Neutr. zusammen = 75.66%), Eos. = 0.8%, Mz. = 0.53%, Gr. E. = 8.13% und Ly. = 14.87%. Erbl. finden sich 41 Stück auf 3000 W., und da die Gesamtleukozytenzahl sicher nicht höher ist als bei der letzten Untersuchung, absolut sicher ganz wesentlich weniger; von ihnen sind 36 Nbl., 4 sind vergrößerte Typen, aber nicht ausgesprochene Mgbl., und es findet sich eine Mitose.

IV. Untersuchung am 11-XI-1899:

R. = 1,300.000, Hb. = 20—25%, W. = 9400. Im Trockenpräparate finden sich bei Durchzählung von 4000 W. in mehreren Präparaten: Pol. Neutr. = 64.75%, Neutr. Myel. = 9.27% (Neutr. zusammen = 75.02%), Eos. = 0.75%, Mz. = 0.80%, Gr. E. = 7.87%, und Ly. = 16.57%. — Erbl. finden sich 115 auf 4000 W., absolut also ungefähr 270 im mm³, und von den 115 Erbl. sind 107 Nbl., 6 vergrößerte Zwischentypen und 2 Mitosen. — Der morphologische Blutbefund ist bis auf die durch die veränderten Zahlenverhältnisse gekennzeichneten Abweichungen annähernd der gleiche geblieben wie bei der zweiten Untersuchung.

Wir sehen also im Blute bei unserer Kranken zu Beginn der Beobachtung die stärkste Leukozytose, die größte Zahl von Erythroblasten und die größte Zahl von Myelozyten; im weiteren Verlaufe nimmt, ohne daß sich die Anaemie wesentlich verstärkt hätte, die Zahl der pathologischen Elemente konstant und bedeutend ab, wohl der Ausdruck dessen, daß jetzt die Ermüdung des Markgewebes durch das immer mehr in dessen Gebiet um sich greifende Karzinom über die anfängliche Reizung das Übergewicht erlangt hat.

Die von Dr. Stoerk vorgenommene Obduktion bestätigte die klinische Diagnose, indem sich im wesentlichen folgender Befund ergab: In der Dura mater an der Basis des linken Stirn- und Schläfelappens beetartige Einlagerungen von Aftermasse bis zu Kreuzerstückgröße. Schädeldecke frei von Neubildung, im Gehirn nichts Abnormes. Unter der Brusthaut, links neben dem medialen Anteil der glatt verheilten Operationsnarbe ein flacher, über bohnengroßer neoplasmatischer Knoten. Das Mark der beiderseitigen Rippen sowie die Wirbelkörper und das Brustbein erscheinen ganz durchsetzt von weißlicher Tumormasse, so daß kaum mehr Reste von Knochenmark zu erkennen sind. Desgleichen ist das Mark der Röhrenknochen (untersucht

wurden linker Humerus, linke Tibia, rechter Femur) in deren proximalen Hälften fast ersetzt durch dichtgedrängte Metastasen, welche jedoch nirgends die Compacta ergreifen; der übrige Teil des Markes ist rot. Im rechten Lungenoberlappen eine vereinzelte nußgroße Metastase; einzelne kleinere noch in der Leber und im Milzparenchym, insbesondere der Konvexität und dem Milzhilus entsprechend. Die Milz auf das Doppelte vergrößert, derb. . . . . Spärliche und kleine metastatische Infiltrationen der mesenterialen Lymphdrüsen.

*

Der zweite Fall betrifft eine 50-jährige verheiratete Modistin, Rosalie K., welche am 9-XII-1901 auf die Klinik Neusser aufgenommen wurde und am 20-III-1903 starb.

Sie war gesund bis November 1900, zu welcher Zeit sie eine Geschwulst der linken Brustdrüse mit Einziehung der Warze merkte. Am 4-XII-1900 wurde die linke Mamma wegen Karzinoms amputiert. Die Kranke fühlte sich darnach vollkommen wohl bis August 1901. Damals traten dumpfe Kreuzschmerzen auf, welche in die Leistengegend ausstrahlten und fast nur bei aufrechter Haltung bestanden, während sie bei Ruhelage zurückgingen. Gleich darnach entstand eine allmählich immer weiter zunehmende Schwäche der unteren Extremitäten, infolge welcher die Kranke sich Mitte Oktober zu Bette legen mußte. Seit Ende Oktober kann sie die Beine überhaupt nicht mehr bewegen und hat Reißen und Pamstigkeitsgefühl in ihnen. Schon im August auch Erschwerung der Harnentleerung und des Stuhlganges; seit 10 Tagen kann sie überhaupt nicht mehr selbst urinieren und muß katheterisiert werden; seit 4 Tagen Incontinentia alvi.

Die Kranke gibt uns also das typische Bild einer Rückenmarkkompression im Bereiche der untersten Dorsal-, der Lenden- und Sakralsegmente. Sonst finden sich klinisch ganz vereinzelte kleine, harte Drüsenschwellungen links submaxillar und supraklavikular, während in der Achselhöhle und im Bereiche der Operationsnarbe keine Rezidiven vorhanden sind. In den inneren Organen findet sich bis auf ein leises systolisches Herzgeräusch nichts Abnormes. Milz nicht tastbar.

Die Wirbelsäule ist im Bereiche der untersten Brust- und der oberen Lendenwirbel stark druckempfindlich und es findet sich daselbst ein typischer, starker Gibbus. Ödematöse Schwellung und Bewegungseinschränkung im Bereiche des linken Armes infolge Narbenschrumpfung. Es besteht totale Paraplegie der unteren Extremitäten verbunden mit Analgesie und Anaesthesie, welch' letztere im Bereiche der Lendengegend und der Hypogastrien durch Vermittlung einer hypalgetischen Zone in die normale Empfindlichkeit übergeht. PSR. abgeschwächt, dagegen Achillesreflex gesteigert und lebhafter Fußklonus. Babinski dorsal. Ischuria paradoxa mit starker Cystitis. — Im weiteren Verlaufe wurden auch beide Oberarmknochen, das Brustbein und die Rippen druckschmerzhaft und es bildeten sich auch regionäre Rezidiven in der Umgebung der Operationsnarbe; es kam zu wiederholtem, hartnäckigem Erbrechen, zu einem Erguß in die linke Pleurahöhle, die untere Körperhälfte wurde stark ödematös. Unter fortschreitender Kachexie und Herzschwäche mit Lungenödem starb die Kranke am 20-III-1902.

Die wiederholten Blutuntersuchungen hatten der Hauptsache nach folgende Befunde ergeben:

11-XII-1901: R. = 4,500.000, Hb. (Fl.) = 80%, FJ. = 0.9; W. = 14.000. Im gefärbten Präparate keine auffälligen Veränderungen der Erythrozyten, keine Erythroblasten, keine Myelozyten. — Dieser negative Befund hatte zur Folge, daß einen ganzen Monat lang an weitere Untersuchungen nicht gedacht wurde.

Anfang Jänner 1902 zählte ich dann bei einer zweiten flüchtigen Untersuchung: W. = 21.400, und in der Zählkammer fanden sich bereits reichlich Myelozyten und Erythroblasten, erstere über 700, letztere rund 1500 im mm^3. — Eine infolgedessen am 12-I-1902 vorgenommene vollständige d r i t t e Blutuntersuchung ergab:

R. = 4,122.000, Hb. (Fl.) = 55%, FJ. = $^2/_3$; W. 20.000, darunter: Neutr. Myel. = 2.78% = 560 im mm^3 und Ly. = 35.56%. — Erbl. fanden sich etwa 1330 im mm^3. Im Trockenpräparate folgender Befund: Erythrozyten durchwegs geringfügig blässer gefärbt, zeigen nur geringste Größenunterschiede, insbesondere aber gar keine Megalozytenbildung, geringste Poikilozytose, spärlich Polychromasie. Im auffälligen Gegensatze zu diesen geringgradigen chloranaemischen Veränderungen steht die sehr große Zahl von Erythroblasten, von denen man oft mehrere in einem Gesichtsfelde der Immersion sehen kann. In der überwiegendsten Mehrzahl sind sie typische Normoblasten, vielfach mit Kernsprossung und Rosettenform des Kernes; außerdem sieht man häufig Zellen, welche durch Größenzunahme des Kernes und des Protoplasmas und etwas geringeren Chromatingehalt des letzteren Übergänge zum Megaloblastentypus darstellen, endlich in sehr geringer Zahl auch ziemlich typische Megaloblasten, aber doch immer mit scharfbegrenztem und gutgefärbtem Kern. Einzelne Erythroblasten-Mitosen. — Die Vermehrung der Leukozyten ist bedingt durch Zunahme der Neutrophilen und der Lymphozyten; unter den ersteren neben den 2.78% Myelozyten noch einzelne unreife gelapptkernige Formen, sonst durchaus annähernd normale Polymorphkernige. Eosinophile und Mastzellen spärlich. Mehrfach Plasmazellen. Die Lymphozyten sind ganz auffällig zahlreich, morphologisch ohne alle Abnormitäten. Blutplättchen vermehrt.

Am 19-I. war der Befund folgender:

R. = 4,217.000, Hb. = 56—57%, FJ. = $^2/_3$; W. = 22.500, darunter: Neutr. Myel. = 2.96% und Ly. = 38.3%; außerdem etwa 2550 Erbl. im mm^3, unter denen sich reichlicher als bei der früheren Untersuchung vergrößerte Formen und vollentwickelte Megaloblasten finden. Sonst das morphologische Bild völlig unverändert.

Am 26-I. war der Befund: R. = 4,195.000, Hb. = 56—57%, FJ. = $^2/_3$; W. = 25.400, darunter: Neutr. Myel. = 3.67% und Ly. = 36.05%; ferner 4400 Erbl. im mm^3. — Das war die Höhe.

Am 2-II-1902 fand ich: R. = 4,355.000, Hb. = 56%, W. = 21.100, darunter: Neutr. Myel. = 3.7% und Ly. = 42.3% bei 3150 Erbl. im mm^3.

Am 12-II-1902: R. = 3,840.000, Hb. = 50—51%, FJ. = 0.66; W. = 18.000, darunter: Neutr. Myel. = 3.82% und Ly. = 46.36% bei 3350 Erbl.

Am 20.II-1902: R. = 3.866.000, Hb. = 45%, FJ. = 0.58; W. = 21.000, darunter: Neutr. Myel. = 2.01% und Ly. = 47.78% bei wiederum 3350 Erbl. im mm^3.

Am 8-III-1902: R. = 2,426.000. Hb. = 31%, FJ. = 0.64; W. = 14.400, darunter: Neutr. Myel. = 1.85% und Ly. = 52.23(!)% bei 1750 Erbl. im mm^3.

Die letzte Untersuchung am 15-III-1902 ergab folgenden Befund: R. = 2,125.000, Hb. = 26—27%, F.I. = 0.62; W. = 16.500, darunter: Neutr. Myel. = 1.48% und Ly. = 52.42% bei 2130 Erbl. im mm³.

Es war also die Anaemie im letzten Lebensmonate sehr bedeutend vorgeschritten, es waren natürlich auch die Größen- und Formunterschiede etwas stärker geworden, aber es fehlte jeder megalozytische Typus und die Erythroblasten, welche die ganze Zeit über dieselben Charaktere aufwiesen, nahmen wieder bis unter die Hälfte der erreichten Höchstzahl ab. Ebenso stark war die Abnahme der Myelozyten, mit welcher eine Abnahme der Granulozyten überhaupt einherging, während die ganz typischen und kaum irgendwie wesentlich veränderten Lymphozyten sich bis über 52% erhoben. Es kann nach dem morphologischen Bilde hier keine Rede davon sein, daß das etwa Mikromyeloblasten gewesen wären, weil eben alle Übergänge zu größeren Formen und zu Myelozyten vollkommen fehlen.

Diese relative und absolute Lymphozytenvermehrung fand bei der Obduktion ihre Aufklärung dahin, daß neben dem Knochensystem auch noch der lymphatische Apparat in sehr großer Ausdehnung von der Metastasierung ergriffen war; offenbar handelte es sich um eine förmliche Herausdrängung der ursprünglich dort vorhandenen Lymphozyten in die Blutbahn durch die mit größerer Kraft wuchernde Krebsmasse. Es fand sich nämlich in der ganzen Leiche, wörtlich genommen, nur eine einzige anscheinend nicht karzinomatöse Drüse; dabei waren die Drüsen zumeist klein, aber steinhart und von Krebsmasse mehr oder minder erfüllt, wie man das auch sonst bei skirrhösen Karzinomen beobachten kann. — Außerdem fanden sich mehrfach kleine Metastasen in der Dura mater, größere in der Leber, sehr zahlreiche kleine Metastasen auch in der 13 cm langen und 8 cm breiten Milz, weiterhin in den Nieren und Nebennieren. — Bezüglich des Knochensystemes sagt das Obduktionsprotokoll:

«Das Sternum entsprechend dem Ansatze der zweiten Rippe leicht abgeknickt. Im Durchschnitt erscheint daselbst das Knochengerüst stark rarefiziert, die Spongiosa von Tumormassen erfüllt. Solche auch sonst diffus im Bereiche des ganzen Brustbeines und der Rippen. Eine scharfe Abgrenzung der Tumormassen gegen die dazwischen eingestreuten spärlichen Reste von rotem Marke ist nicht durchzuführen. Die Spongiosa sämtlicher Wirbelkörper zeigt eine vollständig analoge Beschaffenheit wie Sternum und Rippen. An einzelnen Stellen heben sich größere, in der Lendenwirbelsäule bis kirschengroße, rundliche Tumoren ab bei fast vollständiger Zerstörung der Spongiosa. Fast ganz zerstört und zusammengedrückt erscheinen der 10., der 6. und der 2. Brustwirbel; entsprechend dem 10. und dem 2. Brustwirbel erscheint der Wirbelkanal durch Vorspringen der betreffenden Wirbelkörper verengt und das Rückenmark komprimiert. Auch im Bereiche der Spongiosa der Beckenknochen finden sich metastatische Herde. In der proximalen Hälfte des rechten Femur ist die Spongiosa rarefiziert und diffus von Tumormasse infiltriert; unmittelbar unterhalb des Trochanter major ist auch die Compacta bedeutend verdünnt. Die distale Hälfte der Markhöhle ist erfüllt von rotem Mark, das wieder von kleinen Tumorherden vielfach durchsetzt erscheint.»

Ich führe das wörtlich an, um Ihnen die Richtigkeit meiner eingangs gegebenen Schilderung von dem seitens des Karzinomes gegen das Mark-

gewebe (und in diesem Falle auch gegen das adenoide Gewebe der Lymphknoten) geführten Vernichtungskampfe an der Hand von Tatsachen zu beweisen.

Ich habe von diesem Falle auch verschiedenste Organausstriche gefärbt, jedoch wenig verwertbare Befunde erhalten. In den möglichst tumorfreien Anteilen der Milz nehmen den größten Raum farblose Elemente ein, welche fast ausschließlich die morphologischen Charaktere von Lymphozyten zeigen. Zwischen ihnen nur verhältnismäßig spärlich einkernige und polymorphkernige Neutrophile und Eosinophile. In großer Menge finden sich hinwieder Erythrozyten und unter ihnen Erythroblasten von verschiedenem Typus. — Im dunkelroten Marke der distalen Diaphysenhälfte vom rechten Femur finden sich neben neutrophilen und oxyphilen Myelozyten und zahlreichen Erythroblasten mit reichlichen Erscheinungen von Kernzerfall auffällig viel kleine lymphoide Elemente; sie machen etwa die Hälfte aller Zellen aus. Im Ausstrich ist es unmöglich zu entscheiden, ob es sich um Lymphozyten oder Myeloblasten handelt. Ähnlich ist der Befund in dem blaßrötlichen Fettmarke der rechten Tibia und in den noch spärlich neben den Tumormassen erhaltenen Resten von rotem Mark im linken Humerus. In den Lymphdrüsen sind neben Karzinommassen nur verhältnismäßig sehr wenig Lymphozyten zu finden. — Nach etwa einwochigem Liegen fanden sich im Knochenmarke sehr reichlich, in der Milz verhältnismäßig spärlich Charcot-Leyden'sche Kristalle.

Wenn Sie, meine Herren, die jetzt allerdings schwer zu übersehenden Befunde meiner verschiedenen Fälle zusammenfassen und gruppieren, so haben Sie so ziemlich ein erschöpfendes Bild aller jener Vorkommnisse, welche sich bei ausgebreiteter Knochenmarkkarzinose im Blute vorfinden können. Nur ein Befund fehlt, welcher meines Wissens bisher nur von Kast*) erhoben worden ist: das Vorkommen ganz enormer Leukozytosen von 110—120.000, wie sie Kast bei seinem Falle gefunden hat, in dessen Blute sich gleichzeitig in auffälliger Weise nur spärliche Normoblasten nachweisen ließen. Es handelte sich um eine reine neutrophile Leukozytose mit 94.49% Pol. Neutr. und nur 1.09% Neutr. Myelozyten und einer sehr niedrigen Lymphozytenverhältniszahl. Der primäre Tumor war ein Karzinom des Penis gewesen, das außer sonstigen Metastasen auch massenhaft knotenförmige Einlagerungen in das Knochensystem herbeigeführt hatte.

Aber auch zu diesem in der Literatur einzig dastehenden Falle kann ich Ihnen ein Analogon aus meiner eigenen Beobachtung mitteilen, ja ich kann sogar den Leukozytose-Höhenrekord Kasts brechen mit einem Falle, den ich allerdings nur ganz flüchtig zu sehen Gelegenheit hatte.

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 76, H. 1—3, 1903.

Es war in der zweiten Hälfte September 1905, als auf einer benachbarten Spitalsabteilung ein merkwürdiger Fall mit sehr großem Tumor der Leber zur Beobachtung kam, von welchem mir die Herren der betreffenden Abteilung Blutpräparate überbrachten mit der Frage, ob das eine Leukaemie sei. Es war eine enorme Leukozytenvermehrung vorhanden, hervorgebracht ausschließlich durch Neutrophile, unter denen sich wieder in sehr großer Zahl Myelozyten und Metamyelozyten fanden, während Eosinophile und Mastzellen kaum zu finden waren. Ich hatte so etwas außer bei myeloider Leukaemie nie gesehen; und obwohl das hochgradige Zurücktreten der Eosinophilen und Mastzellen zu einer solchen Diagnose nicht paßte, mußte ich doch sagen, daß die Diagnose einer überwiegend «neutrophilen» Leukaemie höchstwahrscheinlich sei.

Durch das Entgegenkommen des Vorstandes der Nachbarabteilung wurde es mir ermöglicht, am 21-IX-1905 den Kranken auch klinisch zu untersuchen: Es war eine ganz enorme gleichmäßige Leberschwellung, derart, daß der linke Lappen weit in das linke Hypochondrium und in die linke Axilla hineinreichte. Ich glaubte dortselbst unterhalb des Rippenbogens aber doch auch noch die ebenfalls vergrößerte Milz tasten zu können. Eine besondere Knochenschmerzhaftigkeit war nicht vorhanden, tastbare Drüsenschwellungen ebensowenig.

Eine an diesem Tage von mir gemachte Leukozytenzählung ergab den Riesenwert von W. = 177.000, und davon waren: Pol. (fast ausschließlich Neutr.) = 63.46%, Neutr. Myel. (einschließlich vereinzelter Plasmazellen und der wenig gelapptkernigen Metamyelozyten) = 26.87%, Mz. = 0.38% und Ly. = 1.38%, während der Rest von 7.91% auf stärker gelapptkernige Neutrophile und die spärlichen großen Einkernigen entfällt. — Das Bild des Trockenpräparates entspricht vollkommen diesem Befunde: Man sieht beinahe nichts als Neutrophile der verschiedensten Entwicklungstufen in ungefähr den oben angeführten gegenseitigen Verhältniswerten, daneben nur wenig Lymphozyten und große Einkernige, sehr spärliche Mastzellen und am allerwenigsten Eosinophile; im ganzen also eine enorme Neutrophilie. Die roten Blutkörperchen sind dabei in Größe, Form, Haemoglobingehalt geradezu unverändert, es finden sich höchstens vereinzelte polychromatische Zellen. Erythroblasten zu finden ist mir trotz langen Suchens überhaupt nicht gelungen.

Die von Dr. Helly gemachte Obduktion ergab einen ganz merkwürdigen Befund. Ohne Zweifel handelte es sich um einen malignen Tumor, dessen von vielfachen Haemorrhagien durchsetzte Aftermasse in zahlreichen sehr großen, nur unscharf gegenüber dem blutreichen Lebergewebe abgegrenzten Knoten dieses Organ durchsetzte und ebenso meines Erinnerns mesenteriale und retroperitoneale Drüsen. Der Ausgangspunkt des Ganzen wurde nicht gefunden. Weiteres kann ich nicht sagen — denn ich bin ausschließlich auf meine Erinnerung angewiesen. Wegen der Unklarheit des Falles wurde zunächst kein Protokoll verfaßt und keine anatomische Diagnose diktiert, das sollte erst später nach histologischer Klarstellung des Falles geschehen. Als aber dann an die Verarbeitung des Falles gegangen werden sollte, waren die Präparatengläser mit den Organen verschwunden und trotz der größten Mühe nicht mehr zu finden. Der Fall ist also wenigstens anatomisch und histologisch «unter den Tisch gefallen».
Leider weiß ich mich an den Milz- und Knochenmarkbefund nicht mehr

zu erinnern, weiß also nicht, ob erkennbare Metastasen darinnen waren oder nicht. Die Entscheidung war makroskopisch sicher nicht leicht, da die Färbung des Tumors ungefähr jener des roten Markes glich, das sich, wie aus einer Notiz hervorgeht, im oberen Anteile der Femurs vorfand. Aus dieser Notiz entnehme ich auch, daß jenes rote Femurmark Massen von einkernigen und gelapptkernigen Neutrophilen, viel weniger Eosinophile enthielt, und daß der erythroblastische Apparat gegenüber dem leukoblastischen in den Hintergrund gedrängt war. Im frischen Marke fanden sich mäßig zahlreiche Charcot'sche Kristalle. Auch in einem frischen Leberausstriche fand ich ziemlich viele guterhaltene neutrophile Zellen.

Da dieser Fall bis auf den Blutbefund völlig unklar blieb, kann ich ihn ja nicht weiter verwenden, ich glaubte aber doch, Ihnen das Blutbild seiner Ungeheuerlichkeit wegen mitteilen zu müssen. Es scheint mir, daß ich selbst zu dem Ungeklärtbleiben des Falles ungebührlich dadurch beigetragen habe, daß man auf Grund meiner Aussage über den Blutbefund immer nach einer Leukaemie suchte und in dieser Richtung voreingenommen war. Es unterliegt aber gar keinem Zweifel, daß meine in der ersten Verblüffung ausgesprochene Meinung falsch war, und wenigstens das geht mit absoluter Sicherheit aus der Autopsie hervor, daß die ganze Erkrankung ein sehr ausgebreitetes, von Haemorrhagien durchsetztes malignes Neoplasma war. Der makroskopischen Beschaffenheit nach müßte man in erster Linie an einen primären Nebennierentumor denken, doch ist mir nicht erinnerlich, daß sich ein solcher makroskopisch mit Sicherheit feststellen ließ. Das spricht allerdings nicht gegen sein Vorhandensein, denn wie schon der weiter oben angeführte Fall dargetan hat, kann eine durchaus karzinomatöse Nebenniere geradezu von normaler Größe und Farbe sein. In jenem Falle konnte die Diagnose makroskopisch ebenfalls nur durch den Einbruch der Nebennierensubstanz in die Vene gesichert werden. Nehmen wir also einen Augenblick an, daß es sich um ein von Haemorrhagien durchsetztes Nebennierenkarzinom handelte, so wäre auch die Neigung zur Metastasierung ins Knochenmark gegeben und ließe sich der Leukozytenbefund wohl durch solche Metastasen in Analogie zu dem Falle von Kast, dessen Blutbild dem unserigen am nächsten steht, ausreichend erklären.

Wenn ich Ihnen jetzt noch mitteile, daß von Frese*), Kast, Kurpjuweit**) und vielen anderen tatsächlich

*) Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 68, 1900.
**) Ebendort, Bd. 77, 1903.

myeloide Metaplasie insbesondere in der Milzpulpa nachgewiesen wurde, so ist wohl alles gesagt, was über die klinischen und haematologischen Befunde bei sekundärer Knochenmarkkarzinose zu berichten ist. Ich möchte nur noch einmal der Übersicht halber auf die verschiedenen diagnostisch wichtigen Gesichtspunkte zusammenfassend zu sprechen kommen.

Zusammenfassung.

Die klinischen Symptome bei Knochenmarkkarzinose sind oftmals sehr unklar und vage und die mitunter den einzigen Anhaltspunkt bildenden Schmerzen können trotz der fortschreitenden Ausbreitung des Prozesses außerordentlich wechseln. In solchen Fällen kann dem Blutbefunde eine entscheidende diagnostische Bedeutung zukommen, und ist der Befund gut entwickelt, so ist er geradezu untrüglich, soferne das Vorhandensein eines primären Karzinomes namentlich in einem Organe, von welchem aus gerne Knochenmarkmetastasen entstehen, sichergestellt ist. — Aber das Blutbild kann andererseits selbst bei sehr ausgebreiteter Knochenmarkkarzinose durchaus uncharakteristisch und nichtssagend sein und braucht die eigenartigen Charaktere erst in der letzten Zeit des Lebens anzunehmen; umgekehrt kann gegen das Lebensende ein früher sehr typisch entwickelter Befund wieder rückgängig werden, ohne aber sein Gepräge ganz zu verlieren.

Der Blutbefund bei Knochenmarkkarzinose setzt sich aus verschiedenen Einzelbefunden zusammen, die durchaus nicht immer miteinander parallel gehen, vielmehr mitunter sogar nur einzeln zur Entwicklung gelangen. Seitens des erythroblastischen Apparates ist der wesentliche Befund das Auftreten von zahlreichen Erythroblasten, welche sich dann jedenfalls viel häufiger finden als sonst bei Karzinomanaemien gleicher Schwere, mitunter selbst bei recht geringgradiger Anaemie in der ganz enormen Zahl von einigen Tausend im mm^3. Sind sie nicht gerade massenhaft vorhanden, so sind es immer nur Normoblasten, und diese zeigen eventuell die Erscheinungen von Karyorrhexis. Sind sie in großer Zahl vorhanden, so gibt es immer auch vergrößerte Formen und sehr häufig auch typische Megaloblasten, die letzteren allerdings immer mit relativ chromatinreichem Kern. Ein wirklich megalozytischer Bluttypus kommt aber nicht zur Beobachtung, eine wirkliche Analogie zur echten Perniziosa ist also nicht vorhanden. Es handelt sich um ein gleiches Bild, wie es in ähnlicher Stärke

mitunter auch nach schweren Blutverlusten bei lebhafter Regeneration zustande kommt, nur hat es hier durchaus keine günstige prognostische Bedeutung, da die regeneratorischen Anstrengungen des Markgewebes durch das immer noch rascher wuchernde Karzinom stets zunichte gemacht werden.

Die Anaemie selbst braucht auch bei weitentwickelter Markkarzinose nur sehr geringfügig zu sein; gegen das Lebensende zu wird sie allerdings geradezu ausnahmslos eine schwere, ist aber auch beim Tode nur selten eine extreme. Ihrem Grade entsprechend finden sich in verschiedener Reichlichkeit Größenunterschiede der Erythrozyten (Neigung zur Verkleinerung, keine oder nur ausnahmsweise einzelne echte Megalozyten, öfter höchstens gequollene polychromatische Erythrozyten), Poikilozytose, Polychromasie und basophile Granulierung.

Mitunter sind die im Blute kreisenden Erythroblasten die einzige Erscheinung der Markkarzinose, oder sie werden nur von einer starken Leukozytose ohne Myelozyten und einer verschiedengradigen Anaemie begleitet. In den typischen, vollentwickelten Fällen aber kommen dazu noch Abnormitäten des Leukozytenbildes, welche in einer zumeist nicht extrem hohen neutrophilen Leukozytose bestehen, die aber durch die Anwesenheit einer auffallend großen Zahl von Myelozyten von der sonst etwa zu beobachtenden Karzinomleukozytose unterscheidbar ist. Manchmal beträgt die Myelozytenzahl nur 2—3—4%, in anderen Fällen aber auch 10, 20, ja 25—26%, wie in einem meiner eigenen Fälle. *Wenn sich der ausgebildete Erythroblasten- und der eben besprochene Leukozytenbefund miteinander vereinen, so gibt das ein ungemein eigenartiges und beinahe charakteristisches Bild*, das allerdings in ähnlicher Weise auch noch bei akuten Blutgiftanaemien oder akuten haemolytischen Attacken kryptogenetischen Ursprunges beobachtet werden kann, in geringerer Entwicklung auch in der ersten Regenerationsperiode nach schweren Blutungsanaemien. Auch im frühesten Kindesalter kommen Blutbilder mit ähnlichen Charakteren öfters zur Beobachtung; davon in einer nächsten Vorlesung. — Ausnahmsweise findet sich bei Knochenmarkkarzinose eine ganz enorme Leukozytose bis über 100.000 mit mehr oder weniger zahlreichen Myelozyten, aber mit spärlichen (oder beinahe ohne) Erythroblasten.

Einige Worte wären vielleicht noch über das Verhalten der Lymphozyten zu sagen. Bei reiner Knochenmarkkarzinose dürften sie nach allen Erfahrungen keine auffällige Rolle spielen, mitunter aber sind sie entweder nur im Anfange (wie andere Autoren, so Sailer und Tailor*) beobachtet haben) oder selbst, wie mein Fall der Rosalie K. zeigt, während des ganzen Verlaufes und gerade mehr gegen das Lebensende zu in ganz auffälliger Weise vermehrt. Während andere Autoren diese Erscheinung als Reizungslymphozytose infolge der beginnenden Lymphdrüseninfiltration auffassen, erklärt Naegeli auf Grund seiner eigenen Beobachtung, daß es sich, von beginnender Drüseninfiltration etwa abgesehen, um eine starke Ausschwemmung von Myeloblasten handelt. — Für meinen Fall kann ich nur das wiederholen, was ich schon oben gesagt habe; die Zellen sind morphologisch teils typische junge Lymphozyten, teils typische ältere und größere Lymphozyten mit blässer färbbarem Kern und breitem, schlecht färbbarem Protoplasma. Wenn das Mikromyeloblasten sein sollen, dann muß ich erklären, daß meine Augen diese Mikromyeloblasten von gewöhnlichen Lymphozyten nicht zu unterscheiden vermögen. Sie haben auch lange nicht jene doch immerhin noch vom Lymphozytentypus einigermaßen abweichenden Charaktere, welche die bei akuten Nachschüben myeloider Leukaemien mitunter in großer Zahl in den Kreislauf gelangenden Myeloblasten, insbesondere deren kleinste Formen, aufzuweisen pflegen.

Ich muß also die von mir als Lymphozyten gezählten Zellen wirklich für Lymphozyten erklären und deute ihre reichliche Anwesenheit im Blute eben als Symptom der Verdrängung aus den Lymphknoten durch das rücksichtslos vordringende Karzinom. Dabei könnte allerdings auch noch eine förmlich vikariierende Ansiedelung und Proliferation von Lymphozyten in den vom Karzinom noch verschonten Teilen der Milzpulpa, ja selbst des Knochenmarkes, ähnlich wie bei den Lymphomatosen, in Betracht kommen — wie andererseits bei Verdrängung des Markgewebes eine Einlagerung von myeloiden Zellbildungsherden in Milz und Lymphdrüsen geradezu zur Regel gehört. Alle Blutbildungstätten bilden ja doch, trotz ihrer im Laufe der Entwicklung eingetretenen und unter normalen Verhältnissen streng durchgeführten Arbeitsteilung eine höhere Ein-

*) Zit. nach Naegeli, Lehrbuch, I. Aufl. S. 484.

heit, die unter krankhaften Verhältnissen immer wieder zum Durchbruch kommt. In diesem Sinne ließe sich die besondere Reichlichkeit von lymphozytenartigen Zellen in den Ausstrichpräparaten von Milzpulpa und Knochenmark in dem Falle der Rosalie K. deuten. Allerdings ist eine Sicherstellung in diesem Sinne ohne Schnittfärbung ausgeschlossen, weil im Organausstrich die Unterscheidung von Lymphozyten und Mikromyeloblasten wohl als unmöglich bezeichnet werden muß.

*

Ein unaufgeklärter Fall von eigenartiger Karzinomanaemie.

Ehe ich jetzt die Besprechung der Karzinomanaemien verlasse, muß ich Sie noch mit der Skizze eines Falles behelligen, der anatomisch leider ebenfalls nicht völlig aufgeklärt werden konnte und der mir deshalb in seiner Eigenart auch heute noch unklar ist. Er hat aber ein so großes diagnostisches Interesse und so viel Eigenartiges an sich, daß ich ihn trotz der Unvollständigkeit der Untersuchung nicht unterdrücken mag.

Am 5-XI-1903 kam eine 56-jährige Hausbesorgerin, Marie P., auf der Klinik Neusser zur Aufnahme.

Sie hatte im Alter von 24 Jahren anscheinend einen Typhus durchgemacht, später eine Influenza und während des Klimakteriums häufige Kopfschmerzen. Im September 1903 begann ihre letzte Erkrankung nach einer schweren Arbeit mit einem heftigen, in die Höhe des Brustbeinkörpers verlegten Schmerz, welcher nach rückwärts ausstrahlte. Ähnliche Schmerzen, wiederholten sich seither namentlich bei Bewegung, nicht aber beim Atmen und beim Schlucken. Der Appetit war gut, die Kranke konnte alles essen, magerte nicht ab, nur wurde sie merklich blässer. Außerdem traten jetzt öfters, wie gelegentlich schon seit Jahren, leichte Schmerzen im linken Hypochondrium ein. Die Kranke war aber dabei arbeitsfähig bis vor 3 Wochen; dann traten Schluckbeschwerden auf, welche sich allmählich steigerten, so daß schließlich auch Flüssigkeiten nur schwer genommen werden konnten. Seit dieser Zeit auch auffallende Abmagerung. Niemals Schmerzen oder sonstige Beschwerden im Abdomen, abgesehen von einer Neigung zu Stuhlverstopfung.

Befund: Die Kranke ist abgemagert, deutlich, aber nicht hochgradig blaß; am Schädel, in Mund und Rachen nichts Abnormes. Die lymphatischen Apparate nirgends geschwellt. Lungen völlig normal. Herzspitze etwas nach außen verlagert, Herzdämpfung nach rechts bis zum rechten Brustbeinrande. Lautes systolisches Geräusch an der Spitze, der zweite Pulmonalton nicht wesentlich verstärkt. Nonnensausen. — Im Abdomen großer Milztumor, der 4 Querfinger unter den Rippenbogen herabreicht. Auch die Leber ist deutlich und gleichmäßig vergrößert, ihr unterer Rand verläuft 3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens; keine Furchen und keine Knoten auf ihrer Oberfläche zu fühlen. Der übrige Befund im Abdomen negativ. Knochensystem nicht druckschmerzhaft keine Ödeme. Im Harne nur etwas Urobilin.

Die Hauptklage der Kranken bildeten ihre übrigens stark wechselnden Schluckbeschwerden. Am 9-XI. wurde deshalb auf der laryngologischen Klinik eine eingehende Untersuchung mit Ösophagoskopie vorgenommen. Im Larynx und Pharynx und im Ösophagus war nichts Krankhaftes zu sehen, «doch fühlte man sowohl bei Bougierung als auch bei Einführung des ösophagoskopischen Rohres deutlich einen Krampf der Muskulatur (Ösophagospasmus).»

Das Blut habe ich, da die Kranke anfänglich nicht auf meinem Zimmer lag. in der ersten Zeit nicht untersucht. Die Krankheitsgeschichte führt folgende Befunde an:

Am 7-XI-1903: R. = 3,870.000, Hb. (Fl.) = 66%, W. = 3500. Vermehrte Blutplättchen. An den Erythrozyten ausgesprochene Poikilozytose und Polychromasie. Einzelne Myelozyten. — Am 15-XI. wird auch das Vorhandensein von Erythroblasten und einer Erythroblastenmitose erwähnt.

Am 24-XI machte ich die erste eigene Blutuntersuchung, welche ergab: R. = 4.045.000. Hb. (Fl.-M.) = 78%, FJ. = 0.96; W. = 5630, darunter Myel. + Myelbl. = 7.30%, Mz. = 2.17% und Ly. = 37.47%. Im Trockenpräparate: Die Erythrozyten durchwegs gut gefärbt, zeigen nur geringe Größenunterschiede; es finden sich zwar einzelne verkleinerte oder etwas vergrößerte Zellen, alle übrigen aber sind von annähernd normaler Größe, zeigen dabei deutliche Poikilozytose. Hie und da Polychromasie, keine basophile Granulierung. Recht zahlreiche Erythroblasten, zum Teile typische Normoblasten, zum Teile aber auch in verschiedenem Grade vergrößerte Elemente mit vergrößertem, sehr deutlich balkig strukturiertem und stets ziemlich chromatinreichem Kerne; keine ausgesprochenen Megaloblastentypen; eine Mitose. Unter den Leukozyten fällt eine relativ sehr große Zahl von Myelozyten verschiedener Reifungstadien auf und es finden sich auch lymphoide Zellen von Myeloblastencharakter und Übergänge von ihnen zu Myelozyten, sowie gelapptkernige neutrophile Elemente neben den sonst unveränderten polymorphkernigen. Eosinophile spärlich und ohne morphologische Besonderheiten. Mastzellen zahlreich, ebenso die Lymphozyten. während an den großen Einkernigen weder bezüglich Zahl noch Form etwas Auffälliges zu bemerken ist.

Am nächsten Tage machte ich eine neuerliche Zählung: R. = 4,383.000 Hb. (Fl.-M.) = 78%, FJ. = 0.91; W. = 3500, darunter: Myel. + Myelbl. = 6.40%, Mz. = 0.63%, Ly. = 33.54%; dabei ca. 90 Erbl. auf den mm³.

Ich war wegen der Deutung des ganzen klinischen und haematologischen Bildes in höchster Verlegenheit. Klinisch war der beträchtliche Milz- und Lebertumor das einzig Greifbare: die offenbar ösophagospastischen Schluckbeschwerden erklärten wir uns durch eine lockere Verwachsung des linken Leberlappens am Zwerchfellschlitz ohne besondere Schwierigkeit. Das Blutbild war weder das einer Perniziosa, noch überhaupt das einer haemolytischen Anaemie, noch auch das einer Leukaemie, selbst wenn man einen submyelaemischen Befund annehmen wollte, wie ich einen solchen schon vorher gesehen hatte. Aber irgend eine hyperplastische Erkrankung des myeloiden Systemes blieb der einzige Ausweg aus der Klemme, und so nahm ich eben eine «aleukaemische» Form an, welcher Anschauung sich auch Hofrat Neusser in der klinischen Vorlesung anschloß.

Die Kranke wurde bougiert, ihre Schluckbeschwerden besserten sich etwas, aber sie nahm um 2 kg weiter ab. Dann verließ sie am 3-XII. die Klinik, kam aber schon am 2-I-1904 in wesentlich verschlechtertem Zustande wieder zurück.

Ihre häuslichen Sorgen hatten sofort die auf der Klinik bedeutend gebesserten Schluckbeschwerden wieder gesteigert. Die Patientin hatte weitere 2 kg an Körpergewicht verloren und klagte auch über hartnäckige Verstopfung. Der klinische Befund war im wesentlichen unverändert. Es fanden sich nur vereinzelte, ganz kleine, derbe, schmerzlose Drüschen in beiden Achselhöhlen. Die obere Grenze der Milz stand in der mittleren Axillarlinie im 7. Interkostalraume, der Milzpol stand 5 Querfinger unterhalb des Rippenbogens und 2 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontalen; der innere Rand war etwa 9 cm links von der Mittellinie. Die Leber war nur undeutlich abzutasten, ihr unterer Rand in der vorderen Axillarlinie 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Sonst war der Befund wieder negativ. Nach mehrmaligem Bougieren vermochte die Kranke schon wieder feste Nahrung zu sich zu nehmen und fühlte sich besser.

Blutbefund vom 3-I-1904: R. = 4,051.000, Hb. (Fl.) = 57%, FJ. = 0.70; W. = 2630, davon: Pol. Neutr. + Eos. = 48.62%, Neutr. Myel. und Myelbl. = 5.54%, Mz. = 0.43%, Gr. E. = 8.31% und Ly. = 37.10%. Außerdem etwa 60 Erbl. auf den mm³. Morphologisch war das Bild unverändert, nur überwogen jetzt die Myeloblasten und Promyelozyten über die vollentwickelten Myelozyten und die Erythrozyten erschienen etwas blässer als früher.

Anfangs erholte sich die Kranke bei der besseren Ernährung, was auch im Blutbefunde zum Ausdrucke kam. Am 13-I-1904 zählte ich: R. = 4,998.000, Hb. = 65% (Fl.), W. = 4000, darunter: Myel. und Myelbl. = 5.54%, Mz. = 0.83%, Gr. E. = 12.19%, Ly. = 27.43%; dabei etwa 70—80 Erbl. im mm³. Mehrfach ziemlich starke Polychromasie. Das morphologische Bild unverändert. — Am 24-I-1904 war der Befund: R. = 4,112.000, Hb. (Fl.-M.) = 68%, FJ. = 0.83; W. = 3500, davon: Pol. (Neutr. + Eos.) = 56.23%, Myel. und Myelbl. = 3.51%, Metamyel. = 4.16%, Mz. = 0.32%, Gr. E. = 8.94% und Ly. = 26.84%. — Am 2-II-1904: R. = 5,011.000, Hb. (Fl.-M.) = 82%, FJ. = 0.80; W. = 4070, davon: Pol. Neutr. + Eos. = 51.37%, Myel. und Myelbl. = 6.56%, Metamyel. = 4.91%, Mz. = 0.82%, Gr. E. = 13.39% und Ly. = 22.95%; dabei etwa 65—70 Erbl. im mm³. — Am 7-II.: R. = 4,525.000, Hb. (Fl.-M.) = 76%, FJ. = 0.84.

Klinisch ist nur wenig über den Verlauf zu bemerken. Im Februar nahmen die Schluckbeschwerden wieder zu und das Körpergewicht ging um weitere 2½ kg zurück. Zeitweilig war die Stuhlverstopfung äußerst hartnäckig und ließ sich nur durch große Dosen von Aqua laxativa einigermaßen beheben. — Am 1-III., dem Tage ihrer Entlassung, wurden von anderer Seite gezählt: R. = 3,600.000, Hb. (Fl.) = 51% und W. = 4000 mit etwa 6% Myel.

Daheim ging es der Kranken eine Woche lang ziemlich gut, dann trat unvermittelt eine völlige Undurchgängigkeit des Darmes auf; kein Stuhl, keine Winde, zunehmender Meteorismus und heftige krampfartige Schmerzen im Oberbauch, schließlich peritoneale Reizerscheinungen, so daß die Kranke

am 14-III. wieder auf die Klinik gebracht und sofort auf die Klinik Gussenbauer weitergegeben wurde, wo Pupovac sie am 15-III. laparotomierte. Es fand sich Flüssigkeitserguß im Bauchraume; an der Serosa des Dünn- und des Dickdarmes sehr zahlreiche weißliche, hirse- bis hanfkorngroße harte Knötchen. Im Bereiche der Flexura sigmoidea war der Darm an zwei Stellen durch gleichartige dicke Schwielen skirrhösen Charakters bis zur Undurchgängigkeit verengt. Kolostomie im Bereiche des Kolon descendens. — Die Kranke starb am 20-III. frühmorgens an Peritonitis.

Es war also jetzt klar, daß außer der Milz- und Leberschwellung noch ein skirrhöses Karzinom im Bauchraume vorlag, über dessen Ausgangspunkt klinisch keine Klarheit gewonnen werden konnte, ebensowenig wie über die Natur jener Schwellungen.

Die noch am 20-III. von Prof. Ghon vorgenommene Obduktion ergab, daß die den Darm stenosierenden Tumormassen peritoneal saßen, während die Schleimhaut vollkommen unverändert war. Im ganzen Magen-Darmtrakte ließ sich kein primärer Tumor nachweisen. Verengert waren auch der Pylorus und die Kardia des Magens, ersterer durch außen aufsitzende Tumormassen, letztere durch angelagerte karzinomatöse Drüsen und durch eine Verwachsung mit dem ebenfalls teilweise karzinomatösen linken Leberlappen. Von dem Tumor dieses letzteren schimmerten kleine weißliche Knoten in einen größeren Pfortaderast durch und Prof. Ghon war geneigt, diesen Tumor für den primären zu halten und ihn von Gallengängen abzuleiten, da sich sonst in der Leber eigenartige zirrhotische Veränderungen vorfanden. «Die Leber ist 1450 g schwer, grob gelappt, die Kapsel weißlich trübe. In der Mitte des rechten Lappens ein über linsengroßer, derber, grauer Knoten mit zentraler Delle. . . . . . Der linke Lappen kleiner. . . . . . Auf der Schnittfläche erscheint die Leber grob gefeldert durch breite Bindegewebszüge längs den größeren Gefäßen. Das Parenchym zeigt sonst deutliche Zeichnung und ist bräunlich, im linken Lappen etwas dunkler. Die Milz wiegt 520 g, Durchmesser: 19 : 11 : 6 cm. Kapsel verdickt und geschrumpft. Die Pulpa derb, dunkelgraurot, das Stroma sehr deutlich. Nahe dem unteren Pol ein etwa erbsengroßer, auf der Schnittfläche vorquellender, dunkler, unscharf begrenzter Knoten. . . . . Das Knochenmark des Sternums dunkelrotgrau, ebenso das der Wirbelsäule. Das Mark des Oberschenkels dunkelrot, in seinem unteren Drittel einzelne fettig aussehende Partien. Das Mark des rechten Oberarmes dunkelrotgrau gefleckt mit einzelnen helleren Partien: ungefähr in der Mitte ein klein erbsengroßer, graugelber Knoten. Das Mark der Rippen dunkelrotgrau.»

Ich war zur Zeit der Autopsie leider nicht in Wien anwesend, kam aber bald darnach zurück und bekam noch einige Reste von Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen zum Ausstrich. Das Mark war lederartig derb, ließ sich beinahe nicht zerquetschen und gab nur einen äußerst spärlichen Quetschsaft, welcher Erythroblasten verschiedener Typen, Myelozyten und Myeloblasten enthielt. Der Milzquetschsaft enthielt nur wenig Erythroblasten, neutrophile und eosinophile Zellen, weitaus überwiegend ungranulierte Elemente; die Lymphdrüsen enthielten ausschließlich Lymphozyten. Ob Organstücke zur histologischen Untersuchung konserviert wurden, weiß ich nicht mehr; jedenfalls geriet der Fall in Vergessenheit und zur histologischen Untersuchung ist es im pathologischen Institute wohl nicht gekommen.

Der Fall ist unter diesen Verhältnissen auch heute noch sehr schwer auszudeuten. Die eigenartige flache Lappung der Leber und die ungleichmäßigen zirrhotischen Veränderungen in ihr hielt Prof. G h o n für eine längst abgeheilte luetische Veränderung und mit ihr brachte er auch den Milztumor in Zusammenhang. Daß sich anamnestisch und klinisch sonst keine Anhaltspunkte für Lues ergeben hatten, spricht ja nicht gegen die anatomisch gewiß begründete Annahme. Aber sind auf diese Weise auch Milz- und Leberschwellung und schließlich auch die Entstehung eines vermutlich primären Karzinomes im linken Leberlappen befriedigend erklärt, so gilt nicht das gleiche vom Blutbefunde. Dieser ist weder durch eine abgeheilte Leberlues so geringer Entwicklung, noch durch das skirrhöse Karzinom im Bauche wirklich erklärt. «Wenn das alles schon so sein soll, wie G h o n annimmt, so müssen doch zum mindesten ausgebreitete Knochenmarkmetastasen vorgelegen sein — sonst läßt sich das Blutbild nicht erklären» behauptete ich, von dem Ergebnis der Autopsie unbefriedigt, und befragte noch persönlich Prof. G h o n, ob denn nicht außer dem e i n e n Knötchen im Oberarmknochen auch ausgebreitetere Karzinomeinlagerungen ins Mark anatomisch angenommen werden könnten. Prof. G h o n stellte das entschieden in Abrede — und die histologische Untersuchung fehlt.

So bleibt denn nichts anderes übrig als ein großes Fragezeichen, denn im Inneren kann ich mich noch immer nicht von der Annahme trennen, daß doch viel mehr Karzinom im Markgewebe vorhanden gewesen sein müsse, als man makroskopisch wahrnehmen konnte. Jedenfalls würde diese Annahme am leichtesten den sonst völlig unerklärbaren Blutbefund zu deuten erlauben, wenn schon die ursprüngliche Idee einer aleukaemischen primären Myeloidwucherung nicht aufrecht zu erhalten ist.

*

Rückblick über die Blutbefunde bei Karzinom und ihre diagnostische Bedeutung.

Nachdem ich Ihnen nun über eigene und fremde Erfahrungen betreffend das Verhalten des Blutes bei Karzinomen wohl zur Genüge berichtet habe, obliegt mir noch die Aufgabe, Ihnen eine kurz zusammenfassende Übersicht über die zu erwartenden und die möglichen Befunde zu geben und deren diagnostische Bedeutung zu würdigen.

Ich wiederhole also, daß ein Karzinom durchaus nicht eine Anaemie erzeugen m u ß, daß es sie aber in der erdrückenden Überzahl aller Fälle irgendwann im Verlaufe doch tatsächlich erzeugt. Die Anaemie pflegt nur dann zu fehlen, wenn das Neoplasma n i c h t u l z e r i e r t ist, wenn also weder zu Blutungen, noch zu Gewebszerfall und zur Resorption von dessen Produkten eine Möglichkeit vorliegt, und wenn weiterhin durch den Tumor als solchen keine schweren Störungen in der Nahrungsausnützung hervorgebracht werden. Aber auch trotz des Fehlens dieser beiden Momente k a n n eine Anaemie entstehen; eben diese Fälle, und n u r sie sind es, welche uns dazu zwingen, doch eine die Blutbildung schädigende Einwirkung toxischer Stoffe vom Neoplasma aus für möglich zu erklären. Meiner Erfahrung nach handelt es sich da aber stets nur um geringfügige Anaemien ganz uncharakteristischer Art, wie sie auch sonst bei kachexieerzeugenden Erkrankungen durch Einwirkung von Protoplasmagiften, welche die verschiedenartigsten Zellelemente des Körpers und somit auch die Erythrozyten angreifen, hervorgebracht werden. Man sieht in solchen Fällen geringgradige Erythrozytenverminderung und etwas stärkere Herabsetzung des Haemoglobingehaltes, also einen Färbeindex merklich unter 1.0, vielleicht auch etwas Poikilozytose; dabei keine wesentlichen Veränderungen an den Leukozyten. Diagnostisch sind solche Befunde unverwertbar.

Was aber bei der erdrückenden Überzahl von Karzinomen an anaemischen Befunden zur Beobachtung gelangt und gemeiniglich als Karzinomanaemie bezeichnet wird, hängt meiner Überzeugung nach im wesentlichen und bis auf gewiß sehr seltene Ausnahmsfälle nur i n d i r e k t mit dem Karzinom zusammen, insoferne als dieses die Quelle von Blutverlusten der verschiedensten Stärke und Dauer und von Gewebszerfall mit Resorption von infektiös-toxischen Produkten in den Kreislauf darstellt. Die d i r e k t e Karzinomwirkung dürfte sich hiebei auf eine gewisse Herabdrückung der Reaktionsfähigkeit des myeloiden Gewebes als Teilerscheinung der allgemeinen Kachexie beschränken.

Der morphologische Charakter und der Grad der unter Wirkung dieser Verhältnisse bei Karzinomen vorkommenden Anaemien ist natürlich je nach den Verhältnissen des Einzelfalles in tausendfacher Weise variabel — bis auf ganz seltene

Ausnahmen aber handelt es sich im Prinzip um einen verschieden reinen und verschieden ausgesprochenen Chloranaemiebefund. Gewöhnlich nur bald nach akuten Blutverlusten beträchtlicheren Grades kommen sonst morphologisch uncharakteristische Anaemien mit hohem, annähernd normalem Färbeindex hie und da zur Beobachtung. Bei mehrmaliger Wiederholung größerer, aber nicht bedrohlicher Blutungen bald nacheinander kann das durch seine Regellosigkeit ausgezeichnete Bild einer subakuten Blutungsanaemie bestehen — aber diese beiden Möglichkeiten zusammen bedeuten nur einen verschwindenden Prozentsatz gegenüber den ausgesprochenen Chloranaemien der verschiedensten Grade, welche das durchaus übliche Bild der «Karzinomanaemie» darstellen. Meiner Überzeugung nach ist diese überhaupt in gewiß neun Zehnteln der Fälle ihrem Wesen nach eine Blutungsanaemie, an deren Einzelmorphologie beinahe nur bezüglich der Leukozytenbefunde toxische oder infektiöse Momente einen Anteil haben.

Der Grad der Anaemie ist nur selten ein extremer, zumeist auch in Spätstadien ein mittlerer, oftmals auch in diesen noch ein verhältnismäßig leichter. Erythrozytenwerte unter 2 Millionen oder gar unter 1½ Millionen sind auch bei schweren Fällen selten; die Haemoglobinzahlen aber stehen bei diesen regelmäßig sehr tief und 20—25—30% sind durchaus keine Seltenheiten; der Färbeindex steht also weit unter 1.0, zumeist zwischen 0.4 und 0.6 in schwereren, zwischen 0.5 und 0.75 in leichteren Fällen. Als seltene Ausnahmen sind in der Literatur eine Reihe von Fällen mit Erythrozytenzahlen unter 1 Million und mit Haemoglobinwerten bis zu 8% herab, mitunter dabei auch mit hohem Färbeindex angegeben, und sehr häufig wird auch bei noch minderer Berechtigung von perniziöser Karzinomanaemie gesprochen. Das ist meistenteils schon bei flüchtiger Durchsicht der Befunde als unberechtigt und in unserem Sinne als unrichtig zu erkennen, und auch in den vereinzelten Fällen, bei welchen man die Bezeichnung ernster prüfen muß, liegt kein Beweis dafür vor, daß das Blutbild wirklich einer Perniziosa in dem von uns als berechtigt anerkannten Sinne entsprochen hätte.

Das Vorkommen von «Megalozyten» und «Megaloblasten» beweist in dieser Richtung gar nichts — um so weniger, als beide Bezeichnungen und besonders die letztangeführte von den verschiedenen Autoren in divergentestem Sinne gebraucht

werden. Selbst Naegeli bezeichnet konsequent Zellen als Megaloblasten, welche ich bei größtem Entgegenkommen doch nur als etwas vergrößerte, dem Zelltypus nach aber unzweifelhafte Normoblasten ansehen kann. — Meiner Meinung nach, und darin stimme ich wieder mit Naegeli völlig überein, hat man also bisher kein Recht, von einer perniziösen Karzinomanaemie zu sprechen. Meine Karzinombeobachtungen gehen tief in die Hunderte und ich habe auch nicht ein einziges Mal ein Bild gesehen, das als Perniziosa hätte bezeichnet werden können; und weil das gerade den besten Haematologen anderenorts ebenso gegangen ist, halte ich mich für berechtigt, insolange die Existenz einer perniziösen Karzinomanaemie in Abrede zu stellen, als mir nicht ein Präparat einer solchen vorliegt. Wer mich zu anderer Meinung zu bringen wünscht, ist höflichst gebeten, mir Präparate einzusenden; ich werde jedem dankbar sein und bin jeden Augenblick bereit, mich einer Tatsache zu beugen — nie aber einem Phantom.

Ein Teil der so ausnahmsweise schweren Anaemien bei Karzinom verdankt schweren Blutungen seine Entstehung; bei einem anderen Teile handelt es sich um eine Erscheinung metastatischer Markkarzinose; bei einem dritten Teile ist die Pathogenese ungeklärt und es ist schließlich — wenn auch unbewiesen — doch möglich, daß hier ausnahmsweise haemolytische Vorgänge eine Rolle spielen. Ist doch auch das Bild eines haemolytischen Ikterus bei Karzinom bereits beobachtet worden; und diesem Typus (bezw. dem «Typus S.») dürften auch eventuelle haemolytische Karzinomanaemien nahe stehen. — Die Anaemiebilder bei metastatischer Markkarzinose haben zwar manche Einzelbefunde mit der Perniziosa gemein, niemals aber das Gesamtbild; sie können sonach auch niemals mit Recht als perniziöse Karzinomanaemien bezeichnet werden.

Im einzelnen gehen die morphologischen Blutbilder bei der Markkarzinose weit auseinander; für jeden bisher festgestellten Typus habe ich Ihnen oben Beispiele aus eigener Beobachtung vorgelegt; ich habe nur extrem niedrige Erythrozyten- und Haemoglobinwerte auch bei solchen Fällen nicht gesehen. Der Färbeindex ist bei diesen Formen zumeist nur mäßig, mitunter gar nicht herabgesetzt, manchmal stand er bei extremer Erythrozytenverminderung auch über 1,0. Ein megalozytischer Blutbildtypus kommt nicht vor, wohl aber einzelne Megalo-

zyten, wie ja auch vergrößerte Normoblasten, Zwischentypen und Megaloblasten beobachtet werden — hier genau so, wie überall sonst, wo es zu extramedullärer Markgewebsbildung kommt. Das Kreisen außergewöhnlich zahlreicher Erythroblasten dieser verschiedenen Typen neben einer neutrophilen Leukozytose mit ungewöhnlich vielen Myelozyten und Metamyelozyten, mitunter auch mit Myeloblasten — das ist das diagnostisch recht wertvolle haematologische Vollbild der Markkarzinose, mag dabei die Anaemie geringen oder hohen Grades sein. Vereinzelte Normoblasten und einzelne Myelozyten können sich bei jeder Karzinomanaemie schwereren Grades vorfinden, wie sonst bei jeder gleichgradigen Anaemie. Sehr gewöhnlich aber ist es das Mißverhältnis zwischen Grad der Anaemie und Zahl der Erythroblasten oder der Myelozyten oder beider Elemente, welches diagnostisch auf die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit einer Markmetastasierung hinweist. Selbst wenn sich ohne sonst auffälligen Befund nur ungewöhnlich zahlreiche Normoblasten im Blute finden, muß dieser Gedanke bei vorhandenem primärem Tumor rege werden; ebenso, wenn selbst ohne Erythroblasten einige Prozente Myelozyten im Blute kreisen, und vollends erst, wenn beide Befunde sich vereinen. Daß ungeheuerlich hohe Leukozytenzahlen mit zahlreichen Myelozyten in anderen Fällen sogar einen Leukaemieverdacht zu erwecken vermögen, ist gleichfalls bereits besprochen und belegt worden. Auch sonstiger differenzialdiagnostischer Schwierigkeiten wurde bereits gedacht; ich wiederhole nur: Ähnliche oder gleiche Bilder finden sich vor bei akuten bezw. subakuten Blutgiftanaemien, manchmal nach schweren Blutverlusten bei gleichzeitigem Einwirken schwerer infektiöser Schädlichkeiten, bei einer Blutkrise im Verlaufe einer haemolytischen Anaemie (speziell Typus S.) und endlich bei manchen schweren Kinderanaemien (Anaemia infantum pseudoleukaemica, kongenitale Lues). Die klinische Differenzierung wird schließlich nicht schwer fallen, wenn man sich alle in Betracht kommenden Möglichkeiten vor Augen hält.

In aller Kürze weise ich jetzt auch noch einmal auf das differenzialdiagnostisch wichtige und Schwierigkeiten in sich bergende Vorkommen akuter Blutungsanaemie im Verlaufe von Karzinomen hin — einen Befund, der namentlich dann irreführen kann, wenn die Blutungen unbemerkt blieben, im besonderen bei Blutabgängen mit dem Stuhle. Auch in

solchen Fällen an Karzinom denken — das ist der einzige Schutz gegen Mißgriffe.

Gar nicht gering ist endlich die diagnostische Bedeutung der gewöhnlichen «karzinomatösen» Chloranaemie, die ja im Wesen eine chronische Blutungsanaemie mit zumeist durch das Grundleiden beeinflußtem Leukozytenbefunde ist. Ist eine Chlorose und eine Blutungsanaemie gutartigen Ursprunges auszuschließen, so bedeutet ein solcher Befund b e i - n a h e ein Karzinom, im speziellen eines des Magen-Darmtraktes — denn die Karzinome der weiblichen Genitalien kann ich ihrer leichten Erkennbarkeit wegen wohl bei Seite lassen. Dann heißt es eben, konsequent und sorgfältig die Stühle auf Blutgehalt untersuchen und die sonst geeigneten Verfahren einleiten, um den Feind zu stellen. Was die haematologisch mit in Betracht kommenden Leukozytenbefunde in solchen Fällen betrifft, so ist nur darauf hinzuweisen, daß niedrige Zahlen mit relativem Vorwiegen der Lymphozyten zwar gelegentlich vorkommen, aber weitaus seltener sind als bei chronischen Blutungsanaemien anderen Ursprunges. Regelmäßig sind vielmehr normale oder hochnormale oder in mäßigem Grade erhöhte Leukozytenzahlen vorhanden, und dabei überwiegen deutlich, und zwar stärker als normal, die Neutrophilen; die Eosinophilen sind jedenfalls stets vorhanden, zumeist in normalem Verhältniswerte. Manchmal, aber selten kommen auch erhöhte Werte der Eosinophilen und direkt gemischte neutrophil-eosinophile Leukozytosen zur Beobachtung.

Speziell gegenüber dem nach dem klinischen Befunde etwa ausgesprochenen Verdachte auf eine perniziöse oder perniziosaartige primär-haemolytische Anaemie hat der gewöhnliche Chloranaemiebefund eine außerordentliche diagnostische Schlagkraft, selbst wenn das Neoplasma sonst völlig latent ist. — Viel geringer dagegen ist der diagnostische Wert des Blutbefundes zur Differenzierung der verschiedenen Quellen einer sichergestellten Blutung, im besonderen wieder, wo es sich um den Verdauungstrakt handelt. Es gehört schon sehr viel Erfahrung und sehr eingehende haematologische Beobachtung dazu, um in dieser Hinsicht den Blutbefund verwerten zu können — und jedenfalls haben da andere klinische Hilfsmittel eine weitaus höhere Dignität. — Am ehesten können auch hier noch die Leukozytenverhältnisse von Nutzen sein. Daß beim runden

Magen- und Duodenalgeschwür häufiger akute und beim Karzinom öfter chronische Blutungsanaemien vorkommen und daß sich die Ulkusanaemien im allgemeinen rascher zurückbilden, ist ja im großen und ganzen richtig, weil das in der Art der Blutungen in beiden Fällen begründet ist. Aber es kann ein Karzinom auch eine akute Blutungsanaemie hervorbringen, weil es auch einmal heftig bluten kann, und auf der anderen Seite kann eine Ulkusanaemie sehr hartnäckig sein, wenn fortdauernd durch längere Zeit kleine Blutungen erfolgen, wie das beim Karzinom die Regel ist. Allerdings wird ein vorher nicht geschwächter Organismus nach einer Ulkusblutung rascher regenerieren als ein kachektischer Organismus nach schwerer Karzinomblutung. Aber wo ist da der Maßstab für eine Regel? Nur die genaue Beobachtung und Beurteilung des einzelnen Falles kann da schließlich ein Urteil ermöglichen, das aber auch dann nur als diagnostisches Hilfsmittel dritter Güte in Betracht kommen wird.

Und zum Schlusse noch eine Mahnung zur Klugheit! Auch Karzinomanaemien lassen sich, wie das schon gelegentlich erwähnt wurde, selbst dann, wenn die Quelle des Übels nicht entfernt werden kann, therapeutisch günstig beeinflussen, und Sie können einem armen, oft hoffnungslosen Menschen durch einen solchen zeitweiligen Teilerfolg einen Hoffnungschimmer vortäuschen. Vergessen Sie nicht darauf! Trachten Sie durch möglichste Ruhigstellung und sonstige Maßnahmen die Blutungen einzuschränken, und gelingt dies einigermaßen, so verwenden sie medikamentös Eisen und Arsen in der verträglichsten Form — solatii causa!

*

Gestatten Sie mir, daß ich jetzt im Anschlusse an die Besprechung der Blutbefunde bei Karzinomen auch noch wenige Worte über die Verhältnisse bei sarkomatösen Erkrankungen sage.

Blutbefunde bei Sarkomen.

Auch bei diesen finden wir relativ häufig anaemische Veränderungen, aber sie sind durchschnittlich viel geringer als bei den Karzinomen; der Charakter der Veränderungen ist, wenn überhaupt welche bestehen, ähnlich wie beim Karzinom: leichtgradige Chloranaemien mit einer zumeist nur recht mäßigen Herabsetzung des Färbeindex. Der Grad der

Anaemie hängt gewiß von ähnlichen Faktoren wie beim Karzinom ab, also von Exulzeration und Blutungen, wohl auch vom Sitz und der Ausbreitung des Krankheitsprozesses insoweit, als dadurch die allgemeine Kachexie oder der Geschwulstzerfall besonders begünstigt werden. Die Leukozytenzahlen sind entweder normal oder auch in einem zumeist nur mäßigen Grade vermehrt, in hohem Grade vermehrt aber manchmal bei primärer oder sekundärer Beteiligung des Knochensystemes oder überhaupt bei sehr großer Ausbreitung des Prozesses. In solchen Fällen können auch Myelozyten und Erythroblasten im Kreislauf erscheinen, wie auch gelegentlich eine starke Vermehrung der eosinophilen Zellen, bei Reinbach*) einmal bis auf 48%, beobachtet wurde. Sonst ist eine bestehende Leukozytose regelmäßig die ganz gewöhnliche neutrophile.

---

*) Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 46. 1893.

45. Vorlesung.

(II. Parasitäre, infektiöse und toxische Anaemien.)

Wurmanaemien.

Mit der Besprechung der Karzinomanaemien ist das klinisch-diagnostisch und theoretisch wichtigste Kapitel aus der Reihe der symptomatischen Anaemien erledigt. Denn es fällt mir selbstverständlich nicht ein, jetzt etwa noch über die verschiedenen Krankheiten, welche auf dem Wege von Blutverlusten auch eine Anaemie zu erzeugen vermögen, irgend ein Wort weiter zu sprechen — von der Ankylostomiasis abgesehen. Zwar ist meiner Überzeugung nach die Ankylostomum-Anaemie auch nichts anderes als eine gewöhnliche Blutungsanaemie, die nur durch die Eosinophilie, welche der blutsaugende Parasit auf toxischem Wege nebenher erzeugt, ihr gesondertes Gepräge erhält, aber über diese Fragen muß man sich doch noch ein wenig verbreiten, weil sie nicht überall im gleichen Sinne beantwortet werden, wie ich es zu tun mich gezwungen sehe.

I. Die Ankylostomum-Anaemie.

Bleiben wir also gleich dabei.

Viel früher einmal habe ich darüber gesprochen, daß man die Anaemie der Gotthardtunnel-Arbeiter lange Zeit für eine Perniziosa hielt, bis man darauf kam, daß sie durch Ankylostomen hervorgerufen werde. Und anscheinend von diesem anfänglichen Irrtum her schlängelt sich das Wort «perniziöse» Anaemie noch immer und immer wieder durch eine Hintertüre herein, wenn von schweren Anaemien, welche durch diesen Parasiten hervorgerufen wurden, die Rede ist; ja auch heute noch behaupten Autoren, die als Haematologen ernst genommen werden möchten, daß es eine perniziöse Ankylostomum-Anaemie gebe.

Das ist aber, wie wir sehen werden, vollkommen unberechtigt und irreführend; durch Ankylostomiasis werden zwar manchmal sehr schwere Anaemien erzeugt, die auch sehr hartnäckig sind, einesteils weil es nicht leicht gelingt, die Parasiten zu entfernen, andernteils weil durch die langedauernde Schädigung die Reaktionsfähigkeit des Markes leidet und schließlich erschöpft sein kann. Aber von einer Perniziosa kann nicht im entferntesten die Rede sein, da erstens die Entstehung der Anaemie in jeder Hinsicht eine vollkommen andersartige ist, und da zweitens auch die Morphologie des Blutbildes selbst in den schwersten Fällen niemals die Charaktere der echten Perniziosa aufweist. In ersterer Hinsicht ist besonders der Befund an den Organen Verstorbener beweisend, welcher niemals eine Haemosiderose aufweist, die doch unweigerlich vorhanden sein müßte, wenn eine so langedauernde, schwere und schließlich tödlich endigende Anaemie durch pathologische Haemolyse entstanden wäre. Im Gegenteil: der Eisengehalt der in Betracht kommenden Organe, insbesondere der Leber, ist wiederholt auffällig gering gefunden worden.

Beiderlei Gründe sind denn auch maßgebend dafür, daß ich jenen Untersuchungen, nach welchen haemolytisch wirksame Extrakte aus Ankylostomumleibern hergestellt werden können (s. o.), und die daraus den Schluß ableiten, daß die Anaemie durch diese Stoffe bedingt sei, keine Bedeutung für die Erklärung der Blutveränderungen beimessen kann. Es ist vielmehr auch neuerdings wieder überzeugend nachgewiesen worden, daß das Ankylostomum ein exquisiter Blutsauger ist, man hat direkt Blutpigment in seinen Körperzellen aufzufinden vermocht und man kann sich bei der oft enormen Zahl von Parasiten, welche im menschlichen Körper hausen, und bei der langen Dauer ihrer Einwirkung nur zu gut ein Bild davon machen, welch große Blutmengen dem Körper durch die Schmarotzer durch Jahre mit der äußersten Konsequenz, wenn auch in relativ kleinen Einzelmengen entzogen werden. Und weiterhin wissen wir ja gerade, daß solche hartnäckig fortdauernde, wenn auch an sich kleine Blutverluste selbst bei dem reaktionsfähigsten Organismus allmählich zu einer Insuffizienz und schließlich zu einem Versagen der Blutregeneration zu führen pflegen. — Mit dieser Auffassung stimmt auch die Tatsache überein, daß nur jene Menschen

eine nennenswerte Ankylostomumanaemie bekommen, welche *sehr viele* Parasiten beherbergen, während andere, welche sich mit einer kleineren Anzahl begnügt haben, zwar eine schöne Eosinophilie, aber nur eine geringe oder gar keine Anaemie davontragen.

Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß die Eosinophilie des Blutes ein durch die Parasiten erzeugtes toxisches Symptom darstellt, welches allerdings bis zu einem gewissen Grade auch von der Reaktionsfähigkeit des Markgewebes abhängt, insoferne wenigstens, als es in Fällen sehr schwerer Erkrankung mit Markerschöpfung regelmäßig weniger ausgesprochen zu sein scheint als bei guter Markfunktion. Immerhin müssen wir hier die Frage der lokalen Entstehung der Eosinophilen noch offen lassen. Ich glaube bereits früher, als ich von der eosinophilen Leukozytose sprach, darüber berichtet zu haben, daß ich auf der Klinik im Darminhalte Ankylostomumkranker enorme Mengen von teilweise einkernigen eosinophilen Zellen und große Massen von Charcot'schen Kristallen gefunden habe, wenn es gelang, durch Extractum Filicis größere Mengen von Wurmeiern zum Abgang zu bringen. Jedenfalls aber besteht nicht nur eine Blut-Eosinophilie, sondern auch eine lokale Eosinophilie eines sehr hohen Grades, deren Entstehung von dem Vorhandensein und dem Grade einer Anaemie vollkommen unabhängig ist, weil eben *sie* tatsächlich ein toxisches Symptom darstellt, während die Anaemie meiner Überzeugung nach eine reine Blutungsanaemie ist.

Mit dieser Klarstellung meines Standpunktes ist bereits alles Wesentliche über die Ankylostomumanaemie gesagt. Haematologisch kann natürlich niemals das Bild einer akuten, sondern stets nur jenes einer chronischen Blutungsanaemie, d. h. das Bild einer in verschiedenem Grade leichten oder schweren Chloranaemie vorliegen, welche durch die bestehende, wiederum sehr verschiedengradige Eosinophilie bei normaler oder erhöhter Leukozytengesamtzahl ihr eigenartiges Gepräge erhält und dadurch auch in Fällen, deren Herkunft man von vorneherein nicht kennt, eine diagnostische Bedeutung gewinnen kann. In leichten Fällen ist der Färbeindex relativ wenig, in schwereren und schweren sehr bedeutend herabgesetzt, in extrem schweren Fällen kann er (ähnlich wie bei der Chlorose und auch bei allen sonstigen Blutungsanaemien) wieder einigermaßen höher stehen, ohne aber auch hier dem Werte von 1.0

nahe zu kommen. In diesen schwersten Fällen kommen Erythrozytenwerte, die eine Million kaum mehr wesentlich übersteigen, und Haemoglobinwerte zwischen 15 und 20% zur Beobachtung. In leichten Fällen kann der Haemoglobingehalt mäßig herabgesetzt, die Erythrozytenzahl aber normal oder sogar hochnormal sein, so etwa wie bei einer Chlorose in weit vorgeschrittener Rückbildung.

Ich habe z. B. bei jenem Kranken, von dessen Darminhaltbefunden die Rede war, gezählt:

Am 31-V-1902: R. = 6,195.000, Hb. (Fl.) = 62%, FJ. = 0.5; W. = 11.000, darunter 32.0% Eosinophile und 19.4% Ly.

Am 8-VI-1902: R. = 5,731.000, Hb. = 59%, W. = 7740, darunter 28.4% Ly.; Eosinophile nicht differenziert.

Bei einem zweiten Kranken, welcher offenkundig nur sehr wenige Parasiten beherbergte und bei dem auch jede Anaemie fehlte, zählte ich z. B. am 30-XII-1905: W. = 9000, darunter (1000 Zellen durchgezählt): Pol. Neutr. = 53.3%, Eos. = 13.2%, Mz. = 1.3%, Plz. = 0.3%, Gr. E. = 5.2% und Ly. = 26.7%.

Über ein Jahr später hatte der Kranke: (14.—16-I-1907): R. = 4,858.000, Hb. (Fl.-M.) = 89%, FJ. = 0.91; W. = 10.700, darunter: Eos. = 16.9%, Mz. = 0.82%, Gr. E. = 7.26% und Ly. = 22.20%.

Die Leukozytenzahl pflegt, wie Sie schon aus den angeführten Beispielen entnehmen können, in leichten Fällen nur unwesentlich erhöht zu sein; bei mittelschweren und schweren Fällen kommen aber auch sehr ausgesprochene Leukozytosen mit hohen Prozentwerten der Eosinophilen vor, und dann können auch vereinzelte eosinophile Myelozyten beobachtet werden, wie ich das selbst gesehen habe. Jene hohen Gesamtleukozytenwerte aber und jene riesigen Prozentwerte der Eosinophilen, welche bei der Trichinose beobachtet werden, kommen bei unserer Erkrankung nicht vor, wenn sie auch in dieser Hinsicht jedenfalls unter den Wurmerkrankungen die zweite Stelle einnimmt.

Es wird Sie vielleicht interessieren, im Anschlusse an diese haematologische Erörterung auch noch etwas Allgemeineres über den interessanten Parasiten selbst zu hören. Er hat anscheinend schon im frühesten Altertum sein Unwesen getrieben, wurde aber erst in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts entdeckt und dann insbesondere von deutschen Forschern, wie Griesinger, Wucherer und Leichtenstern*) eingehend in seiner Biologie und seinen Beziehungen zur menschlichen Pathologie studiert.

*) Deutsche med. Wochenschr., 1887, 1888, 1898.

Er ist in allen warmen Ländern außerordentlich verbreitet und wurde von diesen aus durch Arbeiter auch in die Bergwerke und Ziegelwerke unserer Breiten verschleppt, wo er zum Teile sehr verheerende Epidemien herbeigeführt hat. Die Infektion kann nach den Forschungsergebnissen verschiedenster Autoren auf doppeltem Wege erfolgen: Einmal dadurch, daß die mit den Faezes der Erkrankten entleerten Eier und enzystierten Larven mit dem feuchten Schlamm der betreffenden Betriebe auf die Hände und von diesen aus in den Verdauungstrakt gesunder Arbeiter gelangen und sich dort weiterentwickeln, zum zweiten durch das Eindringen von Larven durch die unversehrte Haut, welcher Infektionsmodus durch die Untersuchungen von Schaudinn*) vollkommen sichergestellt worden ist. Sitz der Parasiten ist die Schleimhaut des Duodenums und des Jejunums, in welcher sich die Würmer vermöge ihres kräftigen Gebisses festhacken und mit Hilfe ihres Saugapparates tief einsaugen, so daß es außerordentlich schwer ist, sie von dort zu entfernen. Wohl gelingt es manchmal, mit Hilfe von Extractum Filicis maris oder mit dem von Goldmann und von Liermberger**) empfohlenen Taeniol Würmer selbst abzutreiben; ich aber habe dieses Glück nie gehabt, sondern habe auf diese Weise stets nur Massen von Eiern in den verschiedenen Furchungstadien oder mit bereits entwickelten Embryonen, nicht aber die Würmer selbst zum Abgange bringen können.

*

II. Andere zooparasitäre Anaemien.

Im Anschlusse an die Ankylostomiasis hätte ich noch einmal der übrigen Wurmparasiten zu gedenken, welchen ja hie und da auch die Erzeugung leichterer oder schwerer Anaemien zugeschrieben wird.

1. Bothriocephalus latus.

Von der Bothriozephalusanaemie ist an anderer Stelle ausführlich die Rede gewesen — ich brauche also von ihr nicht mehr weiter zu sprechen. Bemerkt sei nur nochmals, daß gerade in jenen Fällen, in denen der Parasit den Anstoß zu schweren haemolytischen Anaemien gibt, die bei ihm auch sonst nicht hervorragende Eosinophilie gänzlich fehlt.

2. Andere Taenien und Echinokokken.

Mitunter wird auch den gewöhnlichen Taenien die Fähigkeit, schwere Anaemien von «perniziösem» Typus zu

*) Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 37.
**) Berliner klin. Wochenschr., 1905.

erzeugen, zugeschrieben, während sie sonst bei der ungeheuren Menge der Erkrankungen eigentlich nie irgend eine Veränderung des Blutes erzeugen, außer einer leichtgradigen Vermehrung der Eosinophilen. Ich verweise bezüglich der theoretischen Bedeutung und der Auffassung derartiger überaus seltener Vorkommnisse auf das schon früher Gesagte. — Bei Echinokokken habe ich bisher nie eine nennenswerte Anaemie, dagegen stets eine mäßiggradige Eosinophilie, manchmal bei geringer Leukozytenvermehrung überhaupt, nachweisen können. Auch von anderer Seite wird über Anaemien nicht berichtet.

3. Trichocephalus dispar.

Von sonstigen Wurmparasiten wäre zunächst noch der Peitschenwurm, Trichocephalus dispar, anzuführen, welcher zwar gewöhnlich harmlos ist, anscheinend aber, wenn er sich in großen Mengen im Darme einnistet, doch auch die Quelle schwerer Anaemie zu bilden vermag. Er ist nämlich, wie ihm von Askanazy[1]) am eigenen Leibe nachgewiesen wurde, ein ausgesprochener Blutsauger und erzeugt also gleichwie das Ankylostomum posthaemorrhagische Anaemien, oder er kann sie wenigstens erzeugen. Es sind ihm einige äußerst schwere Fälle von Anaemie, z. T. mit Leukozytose und zahlreichen Erythroblasten zugeschrieben worden, so von Moosbrugger[2]), Theodor[3]), Becker[4]) und Sandler[5]).

4. Anguillula.

Leichtere und selbst schwere Anaemien werden in Chochinchina von den dort endemisch im Darme schmarotzenden Anguillula-Arten erzeugt, wenn die Parasiten in großer Menge nebeneinander auftreten; allerdings sind sie häufig mit Ankylostomum zugleich im Darme gefunden worden. — Auch dem Spulwurm, Ascaris lumbricoides, hat Askanazy einen gewissen Blutdurst nachgewiesen; die gelegentliche Erzeugung anaemischer Zustände durch eine größere Anzahl von schmarotzenden Askariden, namentlich bei Kindern, ist sonach durchaus erklärlich. — Auch das zu Haematurie und blutigen Stuhlgängen Veranlassung gebende Distomum haematobium, das sein Unwesen im Bereiche des Pfortadergebietes treibt, kann neben starker Eosinophilie auch zu ausgesprochenen Blutungsanaemien mit sehr niedrigen Haemoglobin-

5. Ascaris lumbricoides.

6. Distomum haematobium.

[1]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 57. 1896.
[2]) Münchener med. Wochenschr., 1895.
[3]) Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. 28. 1900.
[4]) Deutsche med. Wochenschr., 1902.
[5]) Ebendort, 1905.

werten Veranlassung geben, wie uns unser Landsmann Kautsky Bey*) aus Ägypten, dem klassischen Bilharzialande, eingehend berichtet hat. Über Anaemien, welche durch den zweiten Blutschmarotzer tropischer Gegenden, die Filaria sanguinis etwa hervorgebracht sein könnten, liegen keine Berichte vor.

III. Anaemien bei Protozoeninfektionen.

Da ich die Blutbefunde bei Malariaerkrankungen und damit auch die bei ihnen vorkommenden Anaemien an anderer Stelle ausführlicher zu besprechen gedenke, weil eben die anderen Befunde hier die Hauptrolle spielen, will ich nur noch erwähnen, daß Luzzatto und Minerbi**) über einen Fall von sehr schwerer Anaemie berichten mit übernormalem Färbeindex und Leukopenie, mit starker Leberschwellung und subikterischem Kolorit sowie mit blutigen Stühlen, in denen Trichomonas intestinalis in großer Menge gefunden wurde. Die Autoren schreiben die Anaemie, welche durch Atoxyl geheilt wurde, den Protozoen zu; ob mit Recht, bleibt zweifelhaft.

Und nun kann ich wohl von den tierischen Schmarotzern zu den pflanzlichen übergehen und möchte nur einige zusammenfassende Worte über die bei Infektionskrankheiten vorkommenden Anaemien sprechen.

Anaemien bei Infektionskrankheiten.

Im allgemeinen spielen infektiöse Erkrankungen merkwürdigerweise keine hervorragende Rolle bei der Entstehung anaemischer Zustände, und doch liegt es auf der Hand, daß die schwere Schädigung, welche der Organismus durch entweder sehr virulente, oder aber durch sehr lange dauernde Infektionen erleidet, am Blute nicht spurlos vorübergehen kann. Ich sehe hiebei ganz von den Leukozyten ab und beschränke mich auf die Erythrozyten und ihren Bildungsapparat.

Die Vorgänge, welche hiebei aktiv beteiligt sind, können und müssen eigentlich ganz verschiedener Art sein. Zunächst bringen ja alle fieberhaft verlaufenden Infektionskrankheiten einen erhöhten Eiweißumsatz hervor, an dem schließlich auch das Haemoglobin teilnehmen wird. Es unterliegt keinem Zweifel,

*) Wiener klin. Rundschau, 1903, Nr. 36 und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 52, 1904.
**) Ref. Fol. haemat., Bd. 10, Heft 4, 1910.

daß es sich hier um eine Giftwirkung handelt, welche also auch einen vermehrten Verbrauch von Haemoglobin, d. i. von Erythrozyten zur Folge hat. Vermehrter Verbrauch stellt erhöhte Anforderungen an die Bildungstätte, das Markgewebe, das aber auch seinerseits an der allgemeinen Schädigung durch die Infektion mitbeteiligt ist. Diese Beteiligung kann sogar eine sehr direkte sein; es ist durch histologische Untersuchungen im letzten Dezennium bekannt geworden, daß sich bei schweren Infektionen, z. B. bei septischen Erkrankungen und bei Abdominaltyphus, direkt bakterielle Entzündungsherde und Nekrosen im funktionierenden Markgewebe bilden; es ist bekannt, daß sich Miliartuberkel in ihm ansiedeln können. Das alles bedeutet also eine ganz unmittelbare Schädigung des Markes, an das andererseits erhöhte Anforderungen gestellt werden: begreiflich, daß es ihnen unter diesen Verhältnissen nicht immer tadellos nachzukommen vermag, auch nicht in Bezug auf die Erythrozytenbildung. Da nützen auch die extramedullären myeloiden Zellbildungsherde nichts, welche sich bekanntermaßen bei derartig schweren Infektionen in der Milz und an anderen Orten bilden; sie dienen ja anscheinend hauptsächlich dem Leukozytenbedürfnis des kranken Organismus, wenn auch immer zugleich Erythrozyten mitgebildet werden. Vermehrter Erythrozytenverbrauch und direkte Markschädigung wirken also bei den Infektionen einträchtig zusammen, und hie und da treten auch noch als drittes schädigendes Moment die Blutverluste dazu; denken Sie nur an die blutigen Exsudationen bei der Pneumonie, bei haemorrhagischen Rippenfell- und Herzbeutelentzündungen, an die bluthaltigen Ausscheidungen bei Typhus, Dysenterie und anderen schweren Enteritiden oder bei akuten haemorrhagischen Nephritiden.

Der anaemisierenden Ursachen gibt es also bei infektiösen Erkrankungen wahrhaftig genug, und es ist unter diesen Verhältnissen eben nur der wundervollen Anpassungs- und Regenerationsfähigkeit des myeloiden Gewebes zuzuschreiben, daß in Wirklichkeit schwere Anaemien bei Infektionskrankheiten im ganzen so selten zur Beobachtung kommen. Immerhin ist das Blut Infektionskranker morphologisch, was die Erythrozyten betrifft, auch dann nicht ganz normal, wenn es zu keiner nennenswerten Anaemie gekommen ist. Stets findet man, namentlich bei längerer Krankheitsdauer, merklich gesteigerte Größenunterschiede, ovoide und längliche Zellformen, vereinzelte

Mikrozyten und Birnformen und einige blasse oder polychromatische Elemente.

1. Septische Erkrankungen.

Die größte Gefahr hinsichtlich Anaemieerzeugung bedeuten noch immer akute und subakute septische Erkrankungen. Schon früher wurde darauf hingewiesen, daß bei ganz schweren, stürmisch zum Tode führenden Sepsisfällen manchmal eine förmlich überstürzte Haemolyse als Ausdruck intensiver bakterieller Giftwirkung zustande kommt und natürlich zu schwerer Anaemie führt. Wir wissen ja alle, daß namentlich die Staphylokokken und manche Streptokokkenstämme stark haemolytisch wirksame Gifte bilden. Aber auch von diesen Ausnahmefällen abgesehen, erzeugen die septischen Erkrankungen am häufigsten von allen Infektionen ausgesprochene Anaemie, insbesondere wenn sie sich noch mit Blutungen kombinieren, wie das z. B. bei septisch infizierten Fällen von Abortus der Fall ist, oder im allgemeinen bei den Fällen von puerperaler Sepsis. Da kann man wirklich ganz hochgradige und ziemlich akute Anaemien mit sehr niedrigen Zahlenwerten beobachten, welche aber doch niemals die wirklichen morphologischen Charaktere einer Perniziosa besitzen, wenn auch allerwärts und immer wieder von «puerperaler perniziöser Anaemie» gesprochen wird. Ich habe selbst solche Fälle mit dieser Diagnose zugeschickt bekommen, in denen eben Blutung und Infektion zusammen ein schweres, aber nicht im entferntesten an Perniziosa gemahnendes Bild hervorgebracht hatten. Es kann ja der Färbeindex relativ hoch sein, weil die Anaemie ziemlich akut entstanden ist, es können auch Erythroblasten vorhanden sein — aber ein perniziosaartiges Gesamtbild gibt das noch lange nicht, auch besteht regelmäßig eine deutliche oder starke oder, wie ich gesehen habe, sogar extreme Leukozytose, die bis über 50-, ja 70.000 hinaufsteigen kann.

Bei minder rascher Entstehung ist auch schon der morphologische Charakter der infektiösen Anaemien wieder ein anderer: Regelmäßig ist der Färbeindex herabgesetzt, in leichten Fällen wenig, in schwereren mehr, wohl aber niemals, außer nach schweren Blutungen, so stark, wie wir es eben bei ausgesprochenen Blutungsanaemien oder bei Chlorosen beobachten. Indices von 0.6 bis 0.8 und 0.9 bilden da die Regel, und auch die Herabsetzung der absoluten Erythrozyten- und Haemoglobinwerte ist zumeist eine recht mäßige. Auch derartige subakut oder mehr chronisch entstehende Anaemien kommen

am häufigsten bei septischen Erkrankungen vor, also sagen wir bei «ulzerösen» Endokarditiden, bei pyaemischen Eiterungen, bei eiterigen Kokken-Exsudaten in Rippenfell und Herzbeutel (Empyem), bei subphrenischen Abszessen verschiedenen Ursprunges, Pyonephrosen u. dgl. — In diese Gruppe gehört auch der akute Gelenkrheumatismus, namentlich in seinen schweren, hartnäckigen Formen, welche auch klinisch schon deutlich den septischen Charakter zur Schau tragen. Als «schwer» sind aber alle diese Anaemien nur ganz ausnahmsweise zu bezeichnen, und heilt die Grundkrankheit schließlich, so ist auch die Rückbildung der Anaemie eine oftmals überraschend schnelle und vollkommene.

1. a) Akuter Gelenkrheumatismus.

2. Abdominaltyphus.

Zu bemerken wäre hier noch, daß der Abdominaltyphus, von Darmblutungen abgesehen, nur dann eine nennenswerte qualitative Anaemie erzeugt, wenn er infolge wiederholter Rekrudeszenzen und Rezidiven sich außergewöhnlich lange hinzieht. Schwere Anaemien habe ich auch unter diesen Umständen nicht gesehen. — Auch kroupöse Pneumonien wirken kaum anaemisierend, es sei denn, daß sich an die akute eine chronisch-fieberhafte Phase mit verzögerter Lösung, mit Abszedierung oder Gangraen anschließt, oder endlich ein metapneumonisches Empyem.

3. Pneumonie.

Von den ausgesprochen chronischen Infektionskrankheiten wären nur der Tuberkulose und der Syphilis einige Bemerkungen zu widmen.

4. Tuberkulose.

Von Anaemien Tuberkulöser wird im allgemeinen viel mehr geredet als wirklich berechtigt ist, namentlich dort, wo es sich um Spitzenerkrankungen oder überhaupt rein tuberkulöse Lungenerkrankungen ohne klinisch bedeutungsvolle Mischinfektion handelt. Bei diesen Fällen fehlt nämlich so ziemlich regelmäßig jede wesentliche zahlenmäßige und morphologische Veränderung im Blutbilde — es sei denn, daß die Erkrankung mit einer andersartigen Anaemie zusammentrifft, mit einer Chlorose etwa bei jungen Mädchen, oder mit einer echten Perniziosa, was ich auch gesehen habe, oder mit einer fremdartigen Blutungsanaemie — oder es sei, daß sie selbst durch Vermittlung einer schweren Haemoptoe eine ausgesprochene Blutungsanaemie hervorruft. Ansonsten ist das «blasse» und «schlechte» Aussehen der Menschen mit Spitzenerkrankungen wohl weitaus in der Überzahl der Fälle nur bedingt durch die allgemeine Unterernährung und durch

die mangelhafte Füllung der peripheren Gefäße, welcher immerhin wohl eine gewisse Oligaemie als Teilerscheinung der allgemeinen Abmagerung zugrunde liegen mag; doch ist deren Abschätzung trotz aller modernen Methoden zur annähernden Blutmengenbestimmung dermalen noch eine in praxi unerfüllbare Aufgabe.

Vollkommen das gleiche gilt vom Morbus Addisoni, bei welchem nach den seinerzeit von mir auf der Klinik Neusser gemachten Beobachtungen keinerlei qualitative Anaemie vorzuliegen braucht und auch gewöhnlich, soferne nicht Komplikationen bestehen, nicht vorliegt.

Wirkliche qualitative Anaemien kommen im Verlaufe der Lungentuberkulose wohl auch vor, in den Spätstadien mit Mischinfektion und Gewebzerfall sogar meistenteils, beinahe regelmäßig; diese sind aber dann weniger auf die Tuberkulose, als auf ihr Zusammenwirken mit den als Träger der Mischinfektion anwesenden Kokken zurückzuführen. Auch die Miliartuberkulose ist wenigstens in ihren akuteren Formen regelmäßig nicht mit wesentlicher Anaemie verbunden, wogegen die bösartigen Formen der sogenannten floriden Phthise meistenteils auch recht beträchtliche qualitative Anaemien herbeizuführen pflegen.

Einigermaßen verschieden ist auch das Verhalten von Drüsen- und Knochentuberkulose in Bezug auf die Erzeugung anaemischer Befunde. Meistenteils sind diese auch hier, wenn überhaupt vorhanden, sehr geringfügig, ja es gibt sogar Fälle von Milztuberkulose, welche sich durch eine Steigerung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte auszeichnen, so daß man eine Zeitlang meinte, die Krankheit «Polyzythaemie» stelle eine Begleiterscheinung der Milztuberkulose dar. Ich habe aber doch einige Fälle sowohl von Drüsentuberkulose als von Wirbelsäulenkaries und auch von Milztuberkulose gesehen, bei denen wenigstens eine Zeitlang eine sehr ausgesprochene Chloranaemie mit deutlichen Größenunterschieden der Erythrozyten und Poikilozytose bestand. Merkwürdigerweise hat sich diese Anaemie in einigen Fällen relativ rasch wieder bis auf geringe Reste zurückgebildet, ohne daß sich im klinischen Bilde etwas merklich zum Besseren gewendet hätte; allerdings waren die Kranken aus zumeist recht schlechten äußeren Verhältnissen in Spitalspflege gekommen. — Tuberkulöse Serositiden mit Einschluß der Meningitis erzeugen

entweder gar keine oder höchstens bei sehr langer Dauer und bei starker Beeinträchtigung des Ernährungszustandes nur ganz mäßige Anaemie von völlig uncharakteristischem Typus.

5. Syphilis.

Noch kürzer kann ich mich bezüglich der Syphilis fassen. Über ihre Beziehungen zur Perniziosa ist schon oben gesprochen worden. Sonst kommt es meistenteils nur im Eruptionstadium zu leichten Herabsetzungen des Haemoglobinwertes und gelegentlich bei schweren Formen von sekundärer und tertiärer Lues ebenfalls zu mäßigen und uncharakteristischen Anaemien, durchgängig mit etwas herabgesetztem Färbeindex. Nur Ausnahmefälle von besonders schwerem malignem Charakter und Verlaufe und bei schwächlicher Konstitution des Erkrankten führen zu wirklich schweren Anaemien, welche aber auch dann den Charakter der Chloranaemie besitzen. Von weiteren Möglichkeiten in späten Krankheitstadien wurde schon in der vorletzten Vorlesung gesprochen, als von den Milztumoren die Rede war. Von den schweren Anaemien bei hereditärer Lues im frühesten Kindesalter wird noch in der nächsten Vorlesung zu sprechen sein.

Man hat auch der Quecksilberbehandlung bei der Lues eine anaemisierende Wirkung zugeschrieben, insbesondere zu Beginn. Aber auch das scheint höchstens bei herabgekommenen Individuen zuzutreffen. Dementsprechend sind die Angaben über den Ausfall der sogenannten Justus'schen Probe*) auch sehr widersprechend, welche darauf beruhen sollte, daß nur Luetiker auf die erste Quecksilbereinreibung hin innerhalb der ersten 24 Stunden eine merkliche Haemoglobinabnahme aufweisen, andersartige Kranke aber nicht. Eine praktische Bedeutung kann dieser Versuch also wohl nicht beanspruchen.

Haemorrhagische Diathesen und Haemophilie.

Infektiöse Natur der meisten Fälle von Purpura und Werlhof.

An die Infektionskrankheiten schließen sich wohl noch am besten die sogenannten haemorrhagischen Diathesen an, die ja doch wenigstens zum Teile ebenfalls auf infektiöser Grundlage entstehen, sich insbesondere gar nicht selten im Anschlusse an Anginen oder akut-entzündliche Gelenkschwel-

*) Virchows Archiv, Bd. 140 und 148. — Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 75, 1903.

lungen entwickeln und dann manchmal die Lokalisation eines Erythema exsudativum multiforme aufweisen oder sich direkt mit Eruptionen eines solchen vereinigen. Wahrscheinlich liegen ihnen infektiös-toxische Degenerationen im Bereiche der Wandung von Kapillaren und kleinsten Gefäßen zugrunde.

1. Verschiedene Formen von «Purpura.»

Die leichteren Formen solcher «Purpura» sind allerdings für gewöhnlich überhaupt nicht mit Anaemie verbunden, schwerere aber von den eben angedeuteten klinischen Charakteren können doch auf der anderen Seite nicht ganz unbeträchtliche Blutveränderungen mit sich bringen, welche gewiß nicht ausschließlich von den an sich zumeist doch nur sehr geringfügigen Blutverlusten herrühren, sondern von der infektiös-toxischen Grundlage der Erkrankung mit abhängig sein müssen. Ich erinnere mich, mehrere derartige Fälle im Laufe der Jahre gesehen zu haben, einen z. B., der bei seiner Spitalsaufnahme einen gar nicht so unbedenklichen Eindruck machte, da er sich subjektiv sehr elend fühlte, recht herabgekommen war und auch objektiv im Blute recht bedeutende Veränderungen aufwies.

Der Patient stand auf meiner Spitalsabteilung in Beobachtung, und der erste Blutbefund vom 4-VI-1907 lieferte folgende Zahlen:

R. = 2,758.000, Hb. (Fl.-M.) = 38%, FJ. = 0.69; W. = 3050, darunter : Ly. = 35.64%, Gr. E. = 10.18% und Mz. = 0.73% bei spärlichen Eosinophilen und vereinzelten Plasmazellen. Blutplättchen vermindert. Ausgesprochene Größenunterschiede der Erythrozyten, öfters Polychromasie, keine Erythroblasten. Blutplättchen vermindert.

Aber unter der Behandlung — ich gebe allen solchen Fällen grundsätzlich Aspirin und bin immer sehr zufrieden — besserte sich der Zustand unerwartet rasch, denn schon am 12-VI. zählte ich: R. = 3,872.000, Hb. = 57%, FJ. = 0.76 und W. = 7950 mit 32.68% Ly. Und das ging so weiter, so daß der Kranke schon am Ende des Monates als gesund entlassen werden konnte.

So günstig verlaufen aber durchaus nicht alle Fälle, vielmehr gibt es auch sehr schwere und hartnäckig rezidivierende Fälle, welche schließlich zu schwerer Anaemie und auch zum Exitus führen können. Über die Natur dieser Fälle herrscht zumeist vollkommenes Dunkel und der Name des Morbus maculosus Werlhofi ist wohl eben nichts mehr, als eine Bezeichnung für ein klinisches Symptomenbild, dessen Einheitlichkeit durchaus angezweifelt werden muß. Insbesondere gehören meiner Überzeugung nach die sehr schweren und zumeist akut tödlich endigenden Fälle von «Purpura fulminans» in das Gebiet der Sepsis.

2. Morbus maculosus Werlhofi.

Ich sehe also hier gänzlich von jenen Fällen haemorrhagischer Diathese ab, welche andersartige, wohlcharakterisierte Erkrankungen begleiten, so eine wohlcharakterisierte Sepsis oder die aplastischen haemolytischen Anaemien oder die akuten Formen der Leukaemien und der zugehörigen Systemerkrankungen sowohl lymphatischen als myeloiden Charakters. Allerdings ist die Diagnose von Fällen der letzteren Art dort, wo es sich um aleukaemische Befunde handelt, außerordentlich schwer und oft nur dem gewiegten Haematologen auf Grund feiner morphologischer Zellstudien möglich. Gewiß werden manche solche Fälle, welche eigentlich in ganz andere Gebiete gehören, unter dem Sammelnamen des Werlhof inbegriffen. — Aber auch von ihnen abgesehen, bleiben noch immer zwar seltene, aber um so schwerere Fälle übrig, welche doch nicht gut anders, denn als chronisch-septische Erkrankungen gedeutet werden können.

Ich will Ihnen nur in Kürze ein Beispiel skizzieren, einen Fall, den ich allerdings nur ein einziges Mal als Konsiliarius gesehen habe.

Ein etwa 14-jähriges Mädchen, das früher immer gesund und kräftig gewesen war, erkrankte zu Anfang März 1909 mit den Erscheinungen einer Purpura. Eine ausgesprochene Angina zu Beginn ließ sich nicht feststellen, es bestanden nur vage allgemeine Schmerzen. Sehr bald trat Fieber auf und zu den ursprünglichen Hautblutungen kamen jetzt auch stürmische Blutungen aus den mannigfaltigsten Schleimhautgebieten; Blutungen aus der Nase, aus dem Zahnfleisch, aus dem Darm, den Geschlechtsorganen und den Harnwegen. Der Verlauf war ein schubweiser, die Steigerungen des Krankheitsbildes immer wieder von starkem Fieber begleitet. Es wurde ein Internist zum Konsilium beigezogen, und da sich im Laufe der Zeit ein systolisches Geräusch am Herzen, insbesondere an der Herzbasis entwickelte, kam man zu der Meinung, es handle sich um eine septische Endokarditis. Es wurde wiederholt Antistreptokokkenserum von Paltauf und von Aronson ohne Erfolg angewendet, ebenso Gelatine intern und subkutan, auch Elektrargolinjektionen — alles ohne ersichtlichen Nutzen. Das Bild schwankte weiter wie vorher und zeitweilig war immer wieder heftiges Fieber vorhanden.

Ich sah die Kranke am 5-V-1909. Das Mädchen war sehr heruntergekommen und hochgradig blaß. Augenblicklich hatte es keine Schleimhautblutungen, sondern nur spärliche Ekchymosen am Stamme. Das Geräusch am Herzen war deutlich, aber ich konnte mich nach dem klinischen Befunde absolut nicht zu der Annahme einer septischen Endokarditis entschließen. Das Geräusch war weich und am deutlichsten an der Pulmonalis zu hören; das Herz war dabei nicht vergrößert und die Anaemie reichte vollkommen aus, um das Geräusch ohne jede Klappenveränderung zu erklären. Höchstens konnte man sagen, daß kleine verruköse Auflagerungen auf der Mitralis nicht

auszuschließen seien. — Die Tonsillen waren klein, die Drüsen am Halse kaum merklich geschwellt, sonst gar keine Drüsenschwellungen; kein Milztumor, keine Knochenschmerzhaftigkeit und überhaupt vollkommen normaler Organbefund. Auch im Harn nichts von Belang.

Im Blute fand ich: R. = 2,247.000, Hb. (Sahli corr.) = 30%, FJ. = $^2/_3$; W. = 4370, darunter mehrere neutrophile Myel. und Plz. (zusammen 1.27%), auch mehrfach unreife, gelapptkernige Neutrophile, keine Eosinophilen; Mz. = 0.51%, Gr. E. = 8.17%, Ly. = 20.35% und Pol. Neutr. = 69.70%. — Ausgesprochene, aber nicht hochgradige Blässe der Erythrozyten, mäßige Poikilozytose, hie und da Polychromasie. Mehrere Normoblasten, darunter auch einer in Mitose. Gesamtzahl der Erythroblasten etwa 50 im mm³. Blutplättchen vermindert.

Ich konnte mir die Sache nicht anders erklären, als daß es sich doch um eine septische Infektion handle, um irgend einen versteckten Herd, der immer von Zeit zu Zeit wieder Bakterien oder Toxine in größerer Menge in den Kreislauf schickte. Solche Dinge scheinen ja von dem adenoiden Apparate des Rachenringes aus nicht so selten vorzukommen, und oft findet man bei Autopsien hinter den anscheinend gar nicht vergrößerten und niemals stärker akut entzündet gewesenen Tonsillen kleine, winzige Abszeßherde, welche den Ausgangspunkt einer klinisch als «kryptogenetisch» bezeichneten Sepsis gebildet haben.

Von diesem Standpunkte ausgehend empfahl ich auch hier den Versuch mit konsequenter Aspirindarreichung in mittlerer Dosis, und außerdem intern Gelatine mit Calcium chloratum. — Wie mir der Hausarzt später mitteilte, ging es der Kleinen eine ziemlich lange Zeit relativ sehr gut und sie erholte sich beträchtlich, doch kamen später wieder neue Nachschübe und die Erkrankung zog sich noch durch Monate weiter hin, wenn die Kranke auch weniger anaemisch und weniger heruntergekommen war als zu Anfang.

Über ähnlich verlaufende, immer wieder nachschiebende und jahrelang dauernde Fälle, die aber zumeist nicht mit Fieber einhergehen und deren Entstehungsart vollkommen unklar ist, wird auch von anderer Seite verschiedentlich berichtet. Wir haben hier eben noch ein vollkommen unklares Gebiet vor uns, in welches wohl erst die ätiologische Forschung im Laufe der Zeit einige Klarheit wird zu bringen vermögen.

3. Skorbut.

Auch der Skorbut schließt sich hier an, doch haben wir heute über ihn beinahe keine Erfahrungen mehr, weil typische Bilder nur äußerst selten zur Beobachtung und namentlich zur haematologischen Untersuchung kommen. Ich selbst habe vor vielen Jahren einen einzigen Fall gesehen, habe jedoch die Krankheitsgeschichte nicht mehr zur Verfügung und kann mich nicht daran erinnern, ob irgendwelche wesentliche Veränderungen im Blute vorhanden waren oder

nicht. Aus neuerer Zeit berichtet nur Senator[1]) über eine Blutuntersuchung bei einem angeblich diese Erkrankung betreffenden tödlichen Falle; sie ergab schwerste Anaemie und starke Leukozytose mit Anwesenheit von Erythroblasten und Myelozyten. Ich glaube aber, daß man in derart schweren Fällen bezüglich der Diagnose Skorbut im höchsten Grade zurückhaltend sein muß, auch wenn die Autopsie kein positives Ergebnis in anderer Richtung zu Tage förderte. Wahrscheinlich ist ja doch der Skorbut auch nichts anderes als eine infektiöse Erkrankung, nur daß die Infektion hier durch verdorbene Speisen und die darin enthaltenen Bakterien oder Giftstoffe bedingt wird. Für gewöhnlich werden nur leichte Anaemien und verschiedengradige Leukozytosen bei den als Skorbut bezeichneten Fällen aus früherer Zeit angegeben.

*

4. Konstitutionelle haemorrhagische Diathesen und Haemophilie.

In eine andere Gruppe gehören die konstitutionellen haemorrhagischen Diathesen, welche sich vielfach durch Generationen vererben und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur die männlichen Familienmitglieder betreffen: Die Gruppe der Haemophilie.

Es sind mehrere Stammbäume von Bluterfamilien veröffentlicht worden, so insbesondere von Lossen[2]), von Goodall[3]) und von Sahli[4]). Auch ich selbst habe vor Jahren über einen solchen berichtet[5]). — Daß Lossen und Sahli in ihren Beobachtungen die haemorrhagische Diathese nur bei Männern vorfanden, während die weiblichen Familienmitglieder ausnahmslos verschont blieben, entspricht ja der gewöhnlichen Regel, ist aber nicht der Ausdruck eines allgemein gültigen Gesetzes. Ich habe zuerst das Vorkommen von echter Haemophilie auch bei Frauen nachgewiesen und das gleiche gibt Goodall an; ich habe auch noch später eine konstitutionelle Haemophilie, allerdings ohne Stammbaum, bei einem jungen Mädchen gesehen. Eine solche konstitutionelle Veranlagung scheint übrigens nach den eingehenden Untersuchungen von Denk und Hellmann[6]) viel

[1]) Berliner klin. Wochenschr., 1906.
[2]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 7, 1876 und Bd. 76, 1905.
[3]) Brit. med. and surg. Journ., 1905.
[4]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 56, 1905 und Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 99, H. 5—6.
[5]) Mitteilungen der Wiener Ges. f. inn. Med. und Kinderheilkd., 1899.
[6]) Wiener klin. Wochenschr., 1910, Nr. 8.

häufiger vorzukommen, als die immerhin seltenen Fälle mit manifesten Erscheinungen vermuten lassen, und die genannten Forscher weisen auf die große Bedeutung dieser Verhältnisse für die Frage der Blutverluste bei chirurgischen Eingriffen hin. In hiehergehörigen Fällen vermochte Denk den Blutverlust durch vorherige Verabreichung von Kalziumlaktat sichtlich einzuschränken.

Über die Entstehung der Haemophilie liegen neuere Forschungen von Sahli und von Morawitz und Lossen*) vor, welche darauf hinausgehen, eine konstitutionelle und vererbbare Anomalie in der chemischen Zellkonstitution des gesamten haemophilen Organismus anzunehmen. An dieser allgemeinen Abartung nehmen natürlich auch die Zellen des Blutes und der Gefäßwandungen teil und infolge dieser Beteiligung werden die zur Gerinnung erforderlichen Stoffe, insbesondere die Thrombokinase, in verminderter Menge geliefert. Über die Gerinnungsverhältnisse des Blutes von Blutern hat Sahli besonders interessante Angaben gemacht. Er fand, daß die Gerinnungsfähigkeit in blutungfreien Zeiten ausgesprochen herabgesetzt, die Gerinnungszeit also verlängert ist. Untersucht man aber das Blut während einer Blutungsperiode, so findet man normale oder sogar erhöhte Gerinnbarkeit, also sicher keine Verlängerung der Gerinnungszeit, und das Blut, welches durch spontane Blutung zu Tage tritt, gerinnt sogar abnorm rasch und vermag auch die Gerinnungszeit eines normalen Blutes zu verkürzen. *Die Gerinnung an der Stelle der Blutung wird nur durch die offenbar mangelhafte Thrombokinaselieferung seitens der chemisch abnorm konstituierten Gefäßwandzellen verhindert.*

Bei eingehender Untersuchung der morphologischen und chemischen Beschaffenheit des Blutes fand Sahli keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Die Erythrozyten waren normal, die Zahl der Leukozyten war normal oder etwas vermindert und morphologisch waren an ihnen keine Veränderungen sichtbar. In den letzten 3 Fällen waren bei normaler Gesamtzahl die Lymphozyten relativ vermehrt. Die Zahl der Blutplättchen war annähernd normal, nicht vermindert, ebenso die Fibrinmenge. Das Blutserum zeigte nor-

*) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 94, 1908.

male Trockenrückstandwerte und normale Gefrierpunkterniedrigung. Der Blutdruck war nicht gesteigert, eher niedrig zu nennen.

Was den Mechanismus der haemophilen Blutungen betrifft, so ist darüber auch jetzt noch keine Klarheit geschaffen. Ich möchte nur auf die eigenartige Erscheinung in meinem Falle hinweisen, welcher eine typisch hysterische Frau betraf, daß bei ihr die Hautblutungen mit einer unverkennbaren Regelmäßigkeit beinahe ideal symmetrisch aufzutreten pflegten — ebenso wie sonst gar nicht selten auch die Eruptionen des Erythema exsudativum multiforme. Ich möchte also meinen, daß für die Entstehung und die Lokalisation der Blutungen sehr wohl Einflüsse der Gefäßnerven mit verantwortlich gemacht werden und in mancher Hinsicht direkt maßgebend sein können.

Was die Blutbefunde betrifft, welche ich selbst gesehen habe, so wechselte meines Erinnerns in dem angeführten Falle das Bild insoferne, als während der Zeiten relativer Ruhe ein annähernd normaler Befund vorhanden war, während zur Zeit von Nachschüben auch ganz deutlich anaemische Bilder beobachtet wurden. So habe ich bei einer Untersuchung vom 18.-I. 1900 notiert: R. = 2,831.000, Hb. (Fl.) = $\frac{50}{2}$ = 25%, F.J. also 0.44, und W. = 20.000. Allerdings wurde die Untersuchung spät am Abend gemacht. Weitere Einzelheiten habe ich nicht vermerkt.

Es scheint mir, daß anaemische Veränderungen ausschließlich von dem Grade und der Dauer der Blutungen abhängen. Einmal habe ich bei ausgedehnter Suffusion eines Schenkels sogar das Bild einer akuten Blutungsanaemie gesehen; sonst liegt das morphologische Bild einer chronischen Blutungsanaemie vor, aber nicht mit Vermehrung, sondern mit auffälliger Verminderung der Plättchen. Diese letztere scheint mir der einzige auf die Krankheitsgrundlage zu beziehende Befund zu sein. Ich habe ihn nie vermißt.

Etwas genauere Notizen habe ich von dem zweiten erwähnten Falle, einem 16-jährigen Mädchen, das ich am 16-X-1909 untersuchte. Es handelte sich um einen nicht familiären Fall; die Familie ist, soweit zu erheben war, vollkommen frei von jeder abnormen Neigung zu Blutungen. Das Mädchen hatte als Kind Masern und Scharlach ohne Komplikationen. Aber schon

im Alter von 7—8 Jahren trat die abnorme Neigung zu Blutungen hervor: es wurde ein Zahn gezogen, darnach tagelange schwere Blutung. Ebenso später bei jeder geringsten Verletzung. Hautblutungen fehlten allem Anscheine nach. Stärkere Blutungen traten erst wieder auf, als mit 13 Jahren die Menstruation einsetzte; das Mädchen blutete 17 Tage, dann blieb die Regel 5 Monate aus, worauf sie einige Monate regelmäßig wiederkehrte, aber stets stark und 14 Tage andauernd. Dann kamen mit mehrmonatlichen Pausen noch 3 Attacken besonders schwerer Genitalblutungen; die letzte derartige Blutung war im Juni 1909 und dauerte 6 Wochen. Seit 3 Jahren treten gleichzeitig mit den Genitalblutungen und auch in der Zwischenzeit Hautblutungen auf; jeder leiseste Druck erzeugt blutige Striemen. Mitunter besteht Nasenbluten, mitunter finden sich frühmorgens blutige Borken im Munde. Niemals Darm- oder Harnwegeblutungen.

Die schweren Blutungsattacken waren namentlich in der ersten Zeit von stürmischen Allgemeinerscheinungen begleitet: das Kind tobte förmlich und delirierte; ob Fieber vorhanden war, ist unbekannt. Bei den späteren Blutungsanfällen wurden diese Erscheinungen immer geringer; hernach war aber das Mädchen außerordentlich schwach und hatte Erscheinungen von Hirnanaemie. Sie wurde sehr gut gepflegt und ist auf diese Weise, während sie ursprünglich zart war, kräftig und sehr wohlgenährt geworden.

B e f u n d: Sehr kräftig gebautes, gut genährtes, sogar fettes Mädchen. Farbe etwas, aber nicht auffällig anaemisch. Haarwuchs reichlich. Augen ohne jede Störung; auch früher waren nie welche vorhanden. In der Nase blutige Borken. Mundschleimhaut dermalen ohne Blutung und ohne Reste davon. Tonsillen nicht vergrößert, ebenso keine Drüsenschwellungen am Halse oder sonstwo. Am Körper überall teils feinste haemorrhagische Stippchen, teils blutige Striemen an Körperfalten und an Stellen, wo Hemd und Oberkleider anliegen, in der Bauchhaut entsprechend der Kleiderschnürfurche. Keine Symmetrie der Blutungen. Keine hysterischen Stigmen, aber sehr deutliche Taches. Lungen ohne jeden Befund. Herz deutlich erweitert, die Spitze gut in der linken Medioklavikularlinie, der rechte Dämpfungsrand am rechten Sternalrande. Systolisches Geräusch am ganzen Herzen, am lautesten an der Spitze; der zweite Pulmonalton nicht verstärkt. Blutdruck, mit Gärtners Tonometer bestimmt, 105 mm Hg. Die peripheren Gefäße gut entwickelt. Bauch fettreich. Leber tastbar, nicht wesentlich vergrößert, dagegen die Milz entschieden geschwellt, ihr Pol bei rechter Schräglage und tiefer Atmung gut 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, der vordere Milzrand zwischen der vorderen Achsellinie und der Mamillarlinie. Entwicklung der Mammae sehr gut; sie sind sehr parenchymreich. Die Entwicklung der äußeren Geschlechtsteile und ihre Behaarung ist normal. Die früher wiederholt vorgenommene Genitaluntersuchung hat nichts Krankhaftes zu Tage gefördert. Im Harn weder Eiweiß noch Zucker.

Im Blute: R. = 4,006.000, Hb. (Fl.-M.) = 63%, W. = 8100, davon: Pol. Neutr. = 76.17%, Eos. = 1.64%, Mz. = 0.41%, Plz. = 0.55%, Gr. E. = 5.75% = 470 im mm^3 und Ly. = 15.48% = 1260 im mm^3. — Im Trockenpräparate: Beträchtliche Größenunterschiede der durchwegs etwas blässeren Erythrozyten, ziemlich viel Mikrozyten; öfters auch gequollene, haemoglobinarme, schwach polychromatische Zellen; auch sonst ziemlich

häufig geringgradige Polychromasie und ziemlich zahlreiche punktierte Erythrozyten. Ein punktierter Erythrozyt mit Ringkörper. Die Zahl der Blutplättchen ist eine außerordentlich geringe, die vorhandenen Plättchen aber sind zumeist sehr groß und haben Pseudopodien. Gerinnungszeit des Blutes nach Wright: 2'40". Im nativen Präparate konnte das Auftreten eines Fibrinnetzes überhaupt nicht beobachtet werden. Die Rollenbildung erwies sich als auffällig locker. Der Einstich ins Ohrläppchen blutete ungewöhnlich stark und die Blutung mußte erst durch längere Kompression gestillt werden.

Einen ähnlichen Fall, ein im Pubertätsalter befindliches, relativ großes Mädchen mit deutlicher Genitalhypoplasie und mit ungewöhnlichem Überwiegen der Unterlänge über die Oberlänge, das seit seinem 7. Lebensjahre ohne bekannte Ursache und ohne zu fiebern an immer wiederkehrenden Haut- und Schleimhautblutungen leidet, habe ich jetzt auf meiner Abteilung in Beobachtung. Es besteht dermalen eine sehr beträchtliche Anaemie vom Charakter einer chronischen Blutungsanaemie mit stark herabgesetztem Färbeindex, und als auffälligster Blutbefund eine ganz enorme Verminderung der Blutplättchen.

Was die Behandlung der Haemophilie betrifft, so haben die neueren Untersuchungen, welche Störungen im Gerinnungsmechanismus als Ursache der haemophilen Erscheinungen wahrscheinlich machen, zur Anwendung gerinnungfördernder Mittel geführt: der Gelatine in interner und subkutaner Anwendung, der Kalziumsalze, und zwar des Calcium chloratum oder des Calcium lacticum intern in der Dosis von 2.0—4.0 pro die einige Tage hintereinander (z. B. mit Gelatine zugleich), und schließlich zur Serumtherapie, durch welche man das fehlende Fibrinferment dem Organismus einzuverleiben und in weiterer Folge ihn zur eigenen stärkeren Bildung des Fermentes anzuregen bestrebt ist. In meinem ersterwähnten Falle hat sich vor 11 Jahren die Gelatine in subkutaner Injektion zur zeitweiligen Einschränkung der Blutungen ziemlich gut bewährt und es ist mir aufgefallen, daß an der Einstichstelle im Gegensatze zu jeder sonstigen kleinsten Verletzung so gut wie gar keine Blutunterlaufungen zustande kamen. Man braucht sich also gewiß vor dem Stich nicht zu fürchten. Selbstverständlich muß man immer eine absolut sicher sterile Gelatine, wie jene von Merck in Darmstadt oder jene von Hell in Troppau verwenden. 20 bis 40 cm^3 einer 10%igen Lösung stellen die übliche Dosis dar.

Intern gibt man die Gelatine am besten in Form von Gelees, die durch entsprechenden Zusatz ihres widerlichen, faden Geschmackes entkleidet werden; man kann sie bei minder empfindlichen Kranken aber auch ohneweiters in der Dosis von etwa 10 g in warmer 5%iger Lösung (mit Zusatz von Calcium

lacticum 1.5 und von Syrupus Menthae) pro die verabreichen. Über die Wirkung von Seruminjektionen bei Haemophilie habe ich noch keine eigene Erfahrung; es wird aber angegeben, daß die Wirkung nicht nur eine augenblickliche, sondern auf längere Zeit anhaltende sei. Man kann das Serum sogar lokal zu Umschlägen auf eine blutende Stelle verwenden. Für eine Allgemeinwirkung kommen nur subkutane oder intravenöse Injektionen in Betracht, erstere in der Dosis von 20—40, letztere in der Menge von 10—20 cm³. Da Menschenserum leider nur schwer zur Verfügung zu halten ist, bleibt man im wesentlichen auf Pferdeserum und anderes Tierserum angewiesen. Im Notfalle kann man natürlich auch etwa vorhandenes Diphtherieserum verwenden. Man muß nur immer darauf achten, daß das Serum möglichst frisch zur Verwendung komme, da sein Fermentgehalt sehr bald schwindet. Bei Verwendung von artfremdem Serum ist weiterhin immer auf die Möglichkeit des Auftretens von Anaphylaxie-Erscheinungen Rücksicht zu nehmen, und das ist wohl das größte Hindernis, welches der allgemeinen Verwendung der Serumbehandlung entgegensteht. Vielleicht kann diesem Übelstande durch rektale Anwendung aus dem Wege gegangen werden. Auch infolge der Kalziumbehandlung sahen Denk und Hellmann anläßlich ihrer oben erwähnten Untersuchungen eine 3—4 Wochen andauernde Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes eintreten. Sie verwenden 3—4 g Calcium lacticum in Lösung durch 2—3 Tage hintereinander.

*

Damit glaube ich alles Notwendige über die haemorrhagischen Diathesen gesagt zu haben, denn die symptomatischen Diathesen bei Alkoholikern, bei langedauerndem Ikterus (wahrscheinlich infolge von Gallensäurewirkung auf die Gefäßwandungen) und bei Arteriosklerose spielen für uns hier weiter keine Rolle

Blutbefunde bei Diabetes, Basedow und Nierenkrankheiten.

Ich habe jetzt noch über Anaemien zu sprechen, welche sich unter der Einwirkung von endogenen und exogenen Giftstoffen auszubilden vermögen.

Von Stoffwechselstörungen ausgehende endogene Giftwirkungen scheinen nur geringe Schädigungen des Blutes in

seiner zellulären Zusammensetzung herbeizuführen. Wenigstens ist uns gar nichts über wesentliche morphologische Veränderungen bei Konstitutionskrankheiten wie Diabetes, Fettsucht und Gicht bekannt. Die tatsächlich im Blute vorfindlichen Veränderungen spielen sich hier im Bereiche des Serumchemismus ab.

1. Diabetes mellitus.

Höchstens beim Diabetes kann durch die großen Wasserverluste in schweren Fällen ein gewisser Grad von Bluteindickung mit Steigerung aller Zahlenwerte und der Trockenrückstände herbeigeführt werden — alles eher also, denn eine Anaemie. Die wesentlichsten Veränderungen im Blute des Diabetikers sind erstens die Steigerung des Blutzuckergehaltes, welcher in schweren Fällen das fünf-, ja zehnfache der normalen Durchschnittsmenge von 0.05 — 0.15% betragen kann, und zweitens das Auftreten einer krankhaften Azidose, speziell von β-Oxybuttersäure, die in einem sehr beträchtlichen Prozentsatze vorkommen kann (2—4%!). In letzterer Hinsicht lassen allerdings die verschiedenen Methoden der Alkaleszenzbestimmung gründlich im Stiche, und außer dem direkten chemischen Nachweis der Säure im Aderlaßblute gibt es eigentlich keine Methode, uns für den Gebrauch der Klinik darüber Auskunft zu geben.

Eine Zeitlang schien es, als ob die von Bremer*) und die von Williamson**) angegebenen Farbenreaktionen diese Rolle zu übernehmen vermöchten, doch sind die Meinungen hierüber heute noch so geteilt, daß von einer praktischen Verwendung dieser Reaktionen im gedachten Sinne keine Rede sein kann. Das Verfahren von Bremer läßt sich in Form einer späteren, von ihm selbst gegebenen Vereinfachung ja ungemein leicht durchführen. Man streicht das zu untersuchende Blut in dicker Schichte auf dem Objektträger aus, fixiert mittelst Hitze bei 125° und färbt mit einer starken wässerigen Methylenblaulösung. Während sich normales Blut hiebei für das bloße Auge zwar nicht stark, aber doch deutlich blau färbt, erscheint diabetisches Blut beinahe ungefärbt, blaß gelblichgrün. Auf einem ähnlichen Prinzipe beruht die Williamson'sche Probe, bei welcher eine abgemessene Blutmenge mit alkalisierter, stark verdünnter Methylenblaulösung im Wasserbade 3—4

*) Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1894. Nr. 49 und Zentralbl. f. inn. Med., 1897, Nr. 22.
**) Brit. med. Journ., 1896.

Minuten erhitzt wird, worauf bei normalem Blute die Farblösung ihre frühere Färbung beibehalten hat, während bei Verwendung von diabetischem Blute eine Entfärbung zu einem gelblichen Tone eingetreten ist. Es handelt sich also zweifellos um eine durch das diabetische Blut erfolgte Reduktion des Methylenblau, doch ist es unsicher, ob dies durch den gesteigerten Zuckergehalt des Blutes oder aber durch einen erhöhten Säuregehalt hervorgebracht wird. — Der Bremer'schen Reaktion kommt auch sonst keinerlei diagnostische Bedeutung zu.

*

Wesentlichere Veränderungen sowohl in der chemischen Zusammensetzung als auch in den Verhältnissen der zelligen Elemente bedingen hingegen jene endogenen Intoxikationen, welche einerseits durch die gesteigerte Funktion der Schilddrüse (Hyperthyreose), andererseits durch schwere Störungen der Nierenfunktion im Verlaufe von Nephritiden hervorgebracht werden. Obwohl nicht alle diesbezüglichen Befunde streng genommen in das Gebiet der Anaemien gehören, wollen wir ihnen doch, um nicht eine Zerstückelung der Bilder herbeizuführen, hier einige Worte der Besprechung widmen.

2. Hyperthyreosen und Morbus Basedowi.

Bei den verschiedenen Graden und klinischen Erscheinungsformen der Hyperthyreose wurde in den letzten Jahren auf einen Befund aufmerksam gemacht, welchem auch eine gewisse diagnostische Bedeutung nicht abgesprochen werden kann, wenigstens insoweit, als der Befund in klinisch mangelhaft entwickelten Fällen zur Sicherstellung der Diagnose mit beitragen kann. Man spricht von einer Lymphozytose oder von einer «Mononukleose» des Blutes bei Basedow'scher Krankheit.

Die ersten brauchbaren Untersuchungen bei unkomplizierten Basedowfällen rühren von Kocher*) her und stammen ebenso wie die Arbeiten von Caro**) und von Gordon und Jagić***) aus dem Jahre 1908. Es handelt sich um eine relative Vermehrung der Lymphozyten und überhaupt der ungranulierten Elemente bei normaler oder sogar etwas erniedrigter Gesamtleukozytenzahl.

Ich muß da allerdings im vorhinein betonen, daß bei der diagnostischen Beurteilung solcher Verschiebungen stets

*) Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 87, 1908.
**) Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 39.
***) Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 46.

mit besonders strenger Kritik vorgegangen werden muß und daß es unzulässig ist, so schlankweg von einer «Mononukleose» zu sprechen, ohne daß man genaue absolute Zahlenwerte festgestellt hat. Denn sehr gewöhnlich handelt es sich auch beim Basedow nicht um eine Vermehrung der einkernigen Elemente, sondern im Gegenteile um eine Verminderung der Granulozyten, infolge welcher die einkernigen Elemente prozentisch in auffälliger Weise in den Vordergrund treten, ohne selbst irgendwie oder doch nennenswert vermehrt zu sein. Jedenfalls trifft in solchen Fällen der Name «Lymphozytose» oder «Mononukleose» nicht das Wesen der Sache, und diese Bezeichnungen wären besser durch Namen zu ersetzen, welche die zugrunde liegenden Vorgänge im Blute besser zum Ausdrucke bringen, mögen sie auch weniger durch eine gewisse Kühnheit imponieren.

Nach eigenen Erfahrungen in einer ganzen Reihe von hiehergehörigen Fällen ist auch ein Teil der Befunde beim Morbus Basedowi und bei den Hyperthyreosen überhaupt tatsächlich auf diese Weise zustande gekommen. Sie bedeuten dann nichts anderes als eine Herabminderung der Granulozytenzahl und einen dementsprechenden Hochstand der relativen Werte der Lymphozyten und häufig auch der großen einkernigen Elemente. Dem ist aber doch nicht immer so. Ich habe wiederholt bei normaler Gesamtleukozytenzahl Lymphozytenwerte von 35—45% gefunden und Werte der großen einkernigen Leukozyten von 10 bis zu 15%, welchen also tatsächliche Erhöhungen der absoluten Werte in einem allerdings sehr bescheidenen Ausmaße sowohl bezüglich der Lymphozyten (bis auf 3000—3500 im mm^3) und der großen Einkernigen (bis auf etwa 1000 im mm^3) zugrunde liegen. Bei dem Umstande, daß auch normale Menschen gelegentlich einmal solche Werte aufweisen können und daß die absoluten Höchstwerte von Lymphozyten und großen Einkernigen in keinem Falle die oberen Grenzen der Norm um ein Bedeutendes überschreiten, haben diese Befunde gewiß eine viel geringere pathognostische Bedeutung, als man nach dem Aufsehen, das sie hervorgerufen haben, annehmen sollte. Diagnostisch aber können sie, wenn man sie sorgfältig kritisch beurteilt und bei gar zu geringen Ausschlägen wiederholt auf ihre Konstanz prüft, immerhin bei mangelhafter Entwicklung der klinischen Symptome eine gewisse Rolle spielen.

Zwei Beispiele mögen Ihnen die Befunde lebendiger vor Augen führen:

I. Fr. Melanie St., 53 Jahre, Morbus Basedowi. Blutbefund vom 17-VI-1911:

R. = 5,290.000, Hb. (Sahli corr.) = 96%, FJ. = 0.91; W. = 4350, davon: Pol. Neutr. = 54.76% = 2390 im mm³; Eos. = 1.78%, Mz. = 0.51%, Gr. E. = 6.63% = 290 im mm³ und Ly. = 36.22% = 1580 im mm³. Morphologisch belangloser Befund. — In diesem Falle ist also zwar der prozentische Wert der Lymphozyten abnorm hoch, ihre absolute Zahl aber eher niedrig zu nennen, und die großen Einkernigen sind zwar prozentisch normal, absolut aber zweifellos vermindert; ebenso, aber in einem noch stärkeren Ausmaße die polymorphkernigen Neutrophilen.

II. Frau Therese W., 48 J. — Seit 10 Jahren Erscheinungen eines Basedow; wurde vor 4 Jahren von Eiselsberg mit vorübergehendem Erfolge operiert. In letzter Zeit wieder das typische Bild: starke Abmagerung, Exophthalmus, Tremor, unstäte Psyche, starke Tachykardie, Schweißneigung, samtweiche Haut; systolisches Herzgeräusch ohne wesentliche Dilatation. Die Struma, welche vor der Operation Trachealdruck erzeugt hatte, ist jetzt relativ klein. Deutliche Blässe der Haut. Keine Blutungen.

Im Blute am 10-VI-1911: R. = 4,362.000, Hb. (Fl.-M.) = 48%. FJ. = 0·55; W. = 4350, darunter: Pol. Neutr. = 47.53% = 2090 im mm³, Eos. = 1.28%, Mz. = 0.50%, Plz. = 1.20%, Gr. E. = 10.71% = 470 im mm³ und Ly. = 38.78% = 1690 im mm³. — Im Trockenpräparate das gewöhnliche und völlig uncharakteristische Bild einer ausgesprochenen Chloranaemie mit Vermehrung der Plättchen, ohne jede Besonderheit.

Daß es aber auch klinisch typische Basedowfälle gibt, bei denen selbst das relative Überwiegen der ungranulierten Elemente im Blute fehlt, möge der folgende Fall Ihnen dartun.

Elise K., 33 Jahre. Seit mindestens 3 Jahren mit mehrmaligen Verschlimmerungen Basedow. Jetzt bereits seit Monaten andauernd ein vollentwickeltes Bild: Große Struma, die zeitweilig stark anschwillt (Struma vasculosa), Dyspnoe, Tremor, Tachykardie, Schweiße, Schlaflosigkeit, stark durchfeuchtete Haut. Herz etwas dilatiert, systolisches Geräusch.

Im Blute am 28-VI-1911: W. = 5520, davon sind: Pol. Neutr. = 59.57% = 3700 im mm³, Eos. = 1.00%, Mz. = 0.20%, Plz. = 0.40%, Gr. E. = 13.28% = 730 im mm³ und Ly. = 25.55% = 1410 im mm³. — Morphologisch bis auf vereinzelte geringfügige Größenunterschiede und einzelne längliche Formen der Erythrozyten ein völlig normales Bild.

Wesentliche Anaemien gehören dem Morbus Basedowi nicht zu und ich habe nur den einzigen gerade angeführten Fall (II.) mit einer ausgesprochenen Anaemie gesehen. Wohl aber wurde auf der Klinik Neusser eine Kombination von Perniziosa mit Basedow beobachtet (s. o.). — Schur*) hat bei einem Falle in großer Zahl eigenartige, ungemein intensiv mit Kernfarb-

---

*) Wiener med. Wochenschr., 1908, Nr. 9 und 10.

stoffen färbbare Einschlüsse beobachtet, welche am ehesten noch abgesprengten und unzerstört gebliebenen kleinen Kernresten glichen, nur fehlte ihnen jede Spur von Struktur. Es handelt sich da um einen ganz alleinstehenden Befund, der seither niemals mehr festgestellt werden konnte.

Was die Ursache der Granulozytenverminderung bei Hyperthyreosen anlangt, so möchte ich sie am liebsten in Zusammenhang bringen mit der bei diesen Erkrankungen stets nachweisbaren toxischen Steigerung des Eiweißzerfalles, welche sich im Blute auch sonst noch durch den konstant wesentlich gesteigerten Gehalt des Serums an proteolytischem Antiferment zu erkennen gibt.

*

3. Nierenerkrankungen.

Mit mehr Recht als vom Basedow habe ich hier noch von den Blutveränderungen im Verlaufe akuter, subakuter und chronischer Nephritiden zu sprechen, denn hier kommt es wirklich öfters zu ganz nennenswerten anaemischen Befunden.

Es ist aber wohl selbstverständlich, daß bei Erkrankungen von so wechselndem Verlaufe, bei denen einmal Störungen im Wasser-, im Eiweiß- und im Salzhaushalte des Organismus eine große Rolle spielen, in anderen Fällen aber alle diese Veränderungen kaum angedeutet sind oder überhaupt fehlen, auch im Blute weder in chemischer, noch in physikalischer, noch in morphologischer Hinsicht einheitliche oder auch nur einigermaßen gleichartige Befunde keinesfalls erwartet werden können. Das Verhalten des Blutes hängt vielmehr ganz ab von der Art und dem Verlaufe der Erkrankung bezw. von den augenblicklich bestehenden Funktionstörungen und ist darnach durchaus verschieden, ja oftmals gegensätzlich.

So kann man es mit Askanazy*) wohl als Tatsache hinstellen, daß bei Nierenentzündungen ohne Hydrops und ohne wesentliche Retentionserscheinungen überhaupt ein annähernd normales Blutbild zu erwarten ist, sowohl was das Verhalten des Serums, als was jenes der zelligen Elemente betrifft, wenn letztere nicht etwa durch längerdauernde Blutausscheidung seitens der Nieren eine Veränderung erlitten haben. — Eine

*) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 59. 1897.

solche normale Beschaffenheit kann allerdings hie und da auch bei hydropischen Nierenkranken angetroffen werden, häufiger sind aber doch hier wenigstens deutliche physikalische und chemische Veränderungen im Blutserum zu finden, indem dessen spezifisches Gewicht vermindert, sein Eiweißgehalt herabgesetzt und sein Wassergehalt bedeutend erhöht ist: also das vollentwickelte Bild einer Hydraemie. Es ist aber auch schon eine Polyplasmie gefunden worden, also eine Steigerung seiner Masse gegenüber der Masse der zelligen Elemente in der Raumeinheit. Daß sich dabei im Serum namentlich bei starker Retention Stoffwechselprodukte in abnorm großer Menge vorfinden, so Harnstoff, Harnsäure und Ammoniak, ist gleichfalls eine bekannte Tatsache und ebenso der Umstand, daß diese Retention zur Zeit uraemischer Zustände ihre höchsten Grade erreicht. Ein Gleiches gilt von der in letzter Zeit besonders beachteten Steigerung der molekularen Konzentration und der entsprechenden Gefrierpunkterniedrigung.

Aber alle diese Dinge führe ich nur im Fluge an, da ich meine, daß sie mit unserem Thema wenig zu tun haben. Qualitative Anaemie im Sinne von Veränderungen im Verhalten der Erythrozyten finden wir durchaus nicht bei einer großen Zahl von Nephritiden. Bei jenen Erkrankungen, welche mit einer beträchtlichen und längerdauernden Haematurie einhergehen, kann der Blutverlust eine Rolle für die Entstehung eines anaemischen Befundes spielen und wir haben es dann natürlich mit einer chronischen Blutungsanaemie zumeist mäßigen Grades mit allen ihren Charakteren zu tun. Ähnliche Anaemien mit herabgesetztem Färbeindex habe ich aber auch wiederholt ohne jeden Blutverlust oder doch bei nur vorübergehender Ausscheidung ganz geringfügiger Blutmengen im Verlaufe von verhältnismäßig rasch vorwärtsschreitenden Fällen «Weißer Nieren» gesehen, die dann in nicht gar zu langer Zeit zu einer sekundären Schrumpfung führen, und überhaupt bei sehr vielen Formen dieser sogenannten «sekundären Schrumpfnieren», d. h. also in den Spätstadien der diffusen parenchymatösen Nephritis. Die von vornherein schleichend beginnenden Formen der sogenannten «genuinen» Schrumpfnieren dagegen weisen so gut wie niemals deutliche anaemische Veränderungen auf.

Nur ganz ausnahmsweise einmal erreichen aber alle diese nephritischen Anaemien einen wirklich hohen Grad, so daß sie klinisch in die Wagschale fallen. Auch in diesem Falle

ist das Bild jenes einer durchaus uncharakteristischen Chloranaemie höchstens mittleren Grades und ohne irgendwelche diagnostisch oder prognostisch belangreiche Besonderheiten. Ich will es deshalb bei dieser allgemeinen Schilderung bewenden lassen und Sie nicht durch Anführung von nichtssagenden Beispielen belästigen.

Anaemien bei Bleivergiftung.

Nun habe ich also noch von jenen exogenen Giftwirkungen zu sprechen, welche zu Anaemie führen können, insoweit von ihnen nicht schon früher in dem Kapitel über Blutgiftanaemien die Rede war. Sie werden sich gewiß alle darüber gewundert haben, daß ich bei jener Gelegenheit auch nicht ein Sterbenswörtchen vom Blei gesprochen habe, wo es doch allgemein bekannt ist, daß das Blei schwere und sogar in gewissem Grade charakteristische Veränderungen im Blute mit einer Regelmäßigkeit hervorruft, wie kaum ein anderer Giftstoff. Dies hat aber seinen guten Grund gehabt, denn das Blei gehört wirklich nicht unter jene «Blutgifte», welche dort zur Besprechung gelangten. Dort hatten wir es mit haemolytisch wirksamen Giften zu tun, welche dieser ihrer Wirksamkeit entsprechend eine ganz bestimmte Art von Veränderungen im Blute hervorbringen. Zu diesen aber gehört das Blei jedenfalls nicht, wie schon aus dem völlig anderen Verhalten der zelligen Elemente des Blutes bei seiner Einwirkung hervorgeht.

Es ist über die Frage der Bleiwirkung ein großer wissenschaftlicher Streit entstanden, welcher sich an die basophile Punktierung der Erythrozyten knüpft und auch heute noch nicht als endgültig entschieden gelten kann. Während Grawitz*), der die Punktierung der Erythrozyten bei der Bleivergiftung entdeckt hat und dem das große Verdienst der Würdigung dieses Befundes in diagnostischer und prophylaktischer Hinsicht uneingeschränkt zugesprochen werden muß, die Punktierung für den Ausdruck einer Degeneration des Erythrozytenprotoplasmas unter der Einwirkung des Bleies hielt, hat eine Reihe anderer Autoren, Naegeli an ihrer Spitze, Argumente zusammengetragen, welche beweisen sollen,

*) Siehe: Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 52 und Charité-Annalen, 1894.

daß die basophil granulierten Erythrozyten nicht degenerierende alte, sondern eben erst in Ausreifung begriffene junge Elemente darstellen und daß die basophile Granulierung der Ausdruck einer pathologisch veränderten Regeneration ist, wie sie z. B. durch das Blei herbeigeführt wird, aber auch unter der Einwirkung anderer Momente zustande kommen kann und hie und da selbst bei normalen Föten beobachtet wird. — Ich habe über diese Frage schon an anderer Stelle eingehend gesprochen und will mich mit ihr deshalb hier nur insoweit beschäftigen, als das Blei in Betracht kommt; geschlossen sind, wie schon gesagt, die Akten darüber noch nicht.

Soviel aber wird auch von den Vertretern derjenigen Auffassung, welche in der Punktierung der Erythrozyten den Ausdruck einer direkten Giftwirkung des Bleies auf die kreisenden Erythrozyten sieht, zugegeben, daß eine Haemolyse unter der Bleiwirkung nicht stattfindet. Und tatsächlich sind auch die haematologischen Befunde bei Bleianaemie durchaus andere als bei Blutgift- und sonstigen haemolytischen Anaemien, hiegegen etwa die gleichen wie bei einer chronischen Infektionskrankheit, wenn wir von der Punktierung absehen, welche in dieser Masse gewiß ein spezifisches Merkmal der Bleivergiftung darstellt.

Die Punktierung muß also wohl auch einer unmittelbaren Einwirkung des Bleies auf die Erythrozyten entsprechen, welche, da sie unter normalen Verhältnissen nicht beobachtet wird, naturgemäß einer Schädigung gleichkommt, und es ist praktisch ziemlich gleichgültig, ob diese Einwirkung schon während der Entwicklung der Erythrozyten im Marke oder erst während des Kreisens im Gefäßsysteme erfolgt. Auch in Bezug auf die Pathogenese der Bleianaemie wäre die Entscheidung dieser Frage nicht von großem Belange. Denn im ersteren Falle müßte man annehmen, daß das Blei der Hauptsache nach ein Markgift darstellt, welches vorwiegend den erythroblastischen Apparat trifft und dessen Tätigkeit einschränkt oder abartet; im letzteren Falle müßte das Blei als ein echtes Erythrozytengift bezeichnet werden, das allerdings keinen krankhaften Zerfall in der Blutbahn, wohl aber aller Wahrscheinlichkeit nach eine Abkürzung der Lebensdauer der Erythrozyten bedingt und hierdurch erhöhte Anforderungen an die regeneratorische Tätigkeit des Markgewebes stellt. Aber schließlich wird doch auch das Markgewebe von einem Gifte,

das die kreisenden Erythrozyten schädigt, selbst nicht unbeeinflußt bleiben.

Ich persönlich glaube also am ehesten, daß bis zu einem gewissen Grade beide streitenden Teile recht haben: das Blei dürfte die Erythrozyten überhaupt in einer eigenartigen Weise schädigen, und zwar sowohl im Kreislaufe als auch während ihrer Entwicklung im Markgewebe. Leichter zugänglich werden dem Gifte wohl die kreisenden Erythrozyten sein, während es auf der anderen Seite gewiß möglich ist, daß die noch unfertigen Erythrozyten dem Gifte gegenüber empfindlicher sind als die reifen. Aber schließlich werden doch beide der Schädigung unterliegen können, je nach deren Stärke. In diesem Sinne scheint mir der Umstand zu sprechen, daß ich Punktierung wiederholt auch in polychromatischen Zellen von jener Art gesehen habe, welche ich nach den früher aufgestellten Kriterien entschieden als degenerierende, im Abbau begriffene Elemente ansprechen muß.

Hand in Hand mit der Punktierung geht auch bei der Bleivergiftung die Polychromasie; beide Zustände sind, wie schon früher auseinandergesetzt wurde, in innigstem Zusammenhange miteinander, gehen sicher ineinander über und oftmals hängt es einfach von dem Färbeverfahren ab, ob man überwiegend basophil granulierte oder diffus polychromatische Erythrozyten findet, oder ob die Granulierung schärfer oder nur ganz undeutlich bei starker diffuser basischer Färbung der betreffenden Zellen hervortritt. Wenn man von demselben Blute Präparate mit Methylenblau unter etwas wechselnden Bedingungen färbt, kann man sich spielend leicht von dieser künstlichen Überführung von basophiler Granulierung in diffuse Polychromasie überzeugen. Ich spreche hier selbstverständlich immer nur von der im Trockenpräparate färbbaren basophilen Granulierung und nicht von jener, welche bei der postvitalen Färbung zur Darstellung gelangt. Die beiden Begriffe decken sich nur zum Teile, sind also nicht als gleichwertig zu behandeln. Ich erinnere Sie auch noch einmal daran, daß das einzige Verfahren, um a l l e basophil granulierten Erythrozyten wirklich zum Vorschein und zur Darstellung zu bringen, die Färbung mit Methylenblau ist, am besten mit verdünntem alkalischem Methylenblau nach Löffler, ausgeführt nach vorausgegangener Fixation in Methylalkohol. Man erzielt aber auch mit wässerigem oder

verdünnt-alkoholischem Methylenblau durchaus brauchbare Färbungen, wie ich das im ersten Teile der Vorlesungen angegeben habe. Immer muß man den zur Verwendung gelangenden Farbstoff erst einigermaßen ausprobieren, um die richtige Färbungsdauer und eventuell bei länger stehendem alkalischem Methylenblau den richtigen Grad der Verdünnung herauszubringen. Am schönsten sind die Präparate, wenn die normalen Erythrozyten blaßgrün gefärbt erscheinen; auf diesen Ton muß man die Färbung immer einzustellen bestrebt sein, wenn man ihrer Verläßlichkeit sicher sein will. Auch mit den Färbeverfahren von Jenner oder Leishman oder von Giemsa kann man die Granulation zur Darstellung bringen, nur darf man dann in keinem Falle damit rechnen, wirklich alle basophil granulierten Zellen als solche zu erkennen, da gerade hier regelmäßig die ganz feine Bestäubung vieler Zellen nur als diffuse Polychromasie zur Darstellung gelangt.

Die basophile Granulierung erscheint im Vereine mit diffuser Polychromasie bei der Bleivergiftung regelmäßig schon zu einer Zeit, wo noch keinerlei sonstige Vergiftungserscheinungen vorhanden sind und man klinisch nur das Vorhandensein eines Bleisaumes am Zahnfleisch feststellen kann. Sie erscheint auch lange, bevor zahlenmäßig von einer Anaemie die Rede sein kann. Gerade darin liegt, wie Grawitz und Hamel*) mit Recht betonen, ihre große, nicht nur diagnostische sondern auch prophylaktische Bedeutung, indem sie dem Arzte, welcher bleiverarbeitende Betriebe beaufsichtigt, ein Mittel an die Hand gibt, von der Bleivergiftung bedrohte Arbeiter rechtzeitig von ihrer Arbeit zu entfernen und einer Behandlung zuzuführen.

Die Verhältnisse liegen allerdings auch in dieser Hinsicht nicht so einfach, wie es auf den ersten Blick scheinen möchte. Denn erstens einmal beweisen ein paar punktierte Erythrozyten keine Bleivergiftung. In seltenen Fällen hat man vereinzelte Exemplare auch bei ganz gesunden Menschen, die nie mit Blei zu tun hatten, vorgefunden, und in noch wesentlich größerer Zahl sind sie z. B. nach Genuß von Blutwürsten und endlich bei verschiedenartigen Anaemien gefunden worden. Auf der anderen Seite gibt es Leute, bei denen sicher Blei in den Organismus aufgenommen wurde, die einen Bleisaum

*) Siehe Grawitz, Lehrbuch, 4. Aufl.

und auch gelegentlich auf Bleiwirkung zurückzuführende Beschwerden haben, und die doch im Blute keine basophile Erythrozytengranulation aufweisen. Ich kann die diesbezüglichen Angaben von G ö t z l[1]) und N a e g e l i[2]) aus eigener Erfahrung bestätigen. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die punktierten Erythrozyten bei der Bleivergiftung manchmal förmlich nur schubweise auftreten, dann aber in großen Mengen, während sie bei anderen Untersuchungen äußerst spärlich sind oder fehlen.

Ein absolut brauchbares Kriterium für oder gegen die Annahme eines Saturnismus stellt also das Vorhandensein oder Fehlen von basophil granulierten Erythrozyten nicht dar. Man wird sich vielmehr, wenn durch prophylaktische Untersuchungen von Arbeitern, die mit Bleistaub oder Bleifarben in ständiger Berührung sind, in verläßlicher Weise Nutzen geschaffen werden soll, an gewisse empirische Grundsätze halten müssen. Solche sind auch bereits aufgestellt worden. So hat P. S c h m i d t[3]) die Anregung gegeben, jene Bleiarbeiter aus den Betrieben zu entfernen, welche mehr als 100 punktierte Erythrozyten auf 1 Million roter Blutkörperchen aufweisen. Auch T r a u t m a n n[4]) hat gefunden, daß dieser Wert von Gesunden und irgendwie sonst Anaemischen nur ausnahmsweise erreicht wird; allerdings erreicht ihn auch die Mehrzahl der mit Blei arbeitenden, aber noch nicht nachweisbar kranken Menschen nicht.

Trotz dieser Einschränkungen ist der diagnostische Wert der basophilen Granulierung für das Vorhandensein eines Saturnismus ein hoch anzuschlagender, namentlich dann, wenn noch keine Anaemie besteht. Das ist nun trotz blassen Aussehens bei sehr vielen derart Kranken der Fall. Die Anaemie ist schon ein Zeichen einer lange dauernden und recht intensiven Bleiwirkung, und dann finden sich allerdings gewöhnlich sehr große Mengen punktierter Erythrozyten. — Noch höher ist der diagnostische Wert des Befundes anzuschlagen in Fällen, wo klinisch gar kein Anhaltspunkt für eine Bleivergiftung vorliegt, wie Ihnen das folgende Beispiel aus eigener Beobachtung dartun mag.

[1]) Wiener klin. Wochenschrift (Gesellschaft der Ärzte), 1910.
[2]) Lehrbuch, II. Auflage, 1912.
[3]) Archiv f. Hygiene, Bd. 63; Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 96; Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 46.
[4]) Münchener med. Wochenschr., 1909, Nr. 27.

Am 16-VII-1906 kam ein Mittelschulprofessor aus Siebenbürgen mit seiner Frau in meine Ordination. Sie waren auf dem Wege nach Karlsbad, wohin man die Frau wegen Gliederschmerzen und periodisch immer wiederkehrender, äußerst heftiger Krämpfe im Bauche, über welche die Meinungen der heimischen Ärzte auseinandergingen, schließlich geschickt hatte. Die Frau litt an Verstopfung, und man hatte die Koliken damit in Zusammenhang gebracht. Andere hatten an chronische Appendizitis, andere an Cholelithiasis gedacht. Ich fand im Abdomen eine Enteroptose, aber nichts, was mir die Krämpfe hätte erklären können, und da die Frau auch eigenartig blaß aussah, aus welchem Grunde in Budapest angeblich sogar eine perniziöse Anaemie diagnostiziert worden war, entschloß ich mich, eine Blutuntersuchung zu machen.

Mit der vermuteten Anaemie war es allerdings nichts, denn ich zählte: R. = 4,835.000, Hb. (Sahli corr.) = 91%, FJ. = 0.94; W. = 10.750 (nachmittags!) mit Ly. = 37.6% = 4040 im mm³, Gr. E. = 6.0%, Plz. = 0.41%, Eos. 1.86%, Mz. = 1.24% und Pol. Neutr. = 52.8%. — Im Trockenpräparate aber fand ich, obwohl ich nur gewöhnlich gefärbt hatte, eine auffällig große Anzahl von punktierten und polychromatischen Erythrozyten, so daß mir im selben Augenblicke die Bauchkrämpfe der Dame klar waren und ich nur mehr die Aufgabe hatte aufzuklären, auf welche Weise diese Frau, die doch berufmäßig gar nichts mit Blei zu tun hatte, zu einer Bleivergiftung komme.

Bei genauem Nachforschen fand ich jetzt zunächst noch eine minimale Spur von Bleisaum, welche mir vorher entgangen war, und das gleiche noch deutlicher auch bei ihrem Gatten, dessen Blut ich in der Geschwindigkeit auch noch färbte, obwohl er augenblicklich gar keine Krankheitserscheinungen aufwies; aber auch er hatte im Winter an «Bauchkrämpfen» und Gliederschmerzen gelitten. Und richtig hatte auch er punktierte Erythrozyten im Blute, wenngleich viel weniger als seine Frau. — Schließlich fand sich auch die Quelle der Vergiftung. Ich forschte bei Mangel sonstiger Anhaltspunkte und in Kenntnis von der Bleihaltigkeit mancher Geschirrglasuren nach solchen und erhielt die Auskunft, daß die Dame zum Kochen glasiertes Geschirr, dessen Innenschichte vielfach schadhaft sei, seit langem verwende, und der Professor vermochte auch anzugeben, daß in Ungarn ein strenges Verbot gegen die Verwendung bleihaltiger Geschirrglasuren nicht bestehe oder doch nicht gehandhabt werde. Ich konnte also meiner Sache vollkommen sicher sein und empfahl dem Paare, das Geld, das sie sonst für eine Kur in Karlsbad ausgegeben hätten, vorteilhafter zur Abschaffung neuer, einwandfreier Kochgeschirre zu verwenden.

In schweren und langedauernden Fällen von Bleivergiftung bleibt es, wie gesagt, schließlich nicht bei der unter solchen Umständen allerdings ganz besonders massenhaft auftretenden basophilen Granulierung und Polychromasie der Erythrozyten, sondern es kommt zu einer wirklichen Anaemie, welche die Charaktere einer leicht- oder mittelgradigen Chloranaemie mit zumeist nicht besonders stark herabgesetztem Färbeindex (0.6—0.8) aufweist, auch sonst in der Morphologie völlig

diesem Befunde entspricht und eben nur durch die Punktierung ihren eigenen Stempel erhält. Wesentliche Veränderungen in den Leukozytenverhältnissen habe ich bei den ziemlich zahlreichen Fällen meiner Beobachtung im Spitale, in das eine Flaschen-Kapselfabrik vor einigen Jahren stets hiehergehöriges Beobachtungsmaterial lieferte, nicht gesehen. Grawitz*) gibt an, daß «bei manchen Bleivergifteten starke Leukozytenvermehrungen mit auffällig zahlreichen atypischen Formen auftreten können, so daß man geradezu von einem leukaemoiden Blutbefunde sprechen könnte. Ebenso können Erythroblasten bei schwerer Bleivergiftung auftreten.» Letzteres kann ich ja bestätigen, von schweren Leukozytenveränderungen aber habe ich nie etwas gesehen. Die Zahl ist bei meinen Beobachtungen immer entweder normal oder sogar subnormal gewesen, und von pathologischen Formen finden sich höchstens vereinzelte Myelozyten und Plasmazellen, mehr nichts. Tödliche Bleivergiftungen, bei denen von anderer Seite Leukozytose beobachtet wurde, habe ich allerdings selbst nicht gesehen.

Ein paar Beispiele mögen Ihnen die bei Bleianaemien gewöhnlich zu erwartenden Zahlenbefunde vor Augen führen.

I. W., Bleiarbeiterin, 2-XII-1907: R. = 3,342.000, Hb. (Fl.-M.) = 48%, F.J. = 0.72; W. = 5600, darunter: Ly. = 26.6%, Gr. E. = 5.16%, Plz. und Mz. = je 0.40%. — Fast 3 Wochen später, am 21-XII-1907: R. = 4,796.000, Hb. (Fl.-M.) = 60%, FJ. = 0.62; W. = 6450, darunter: Ly. = 24.96%, Gr. E. = 5.0%, Mz. = 0.35% und Plz. = 0.17%.

II. Hybr. 23-VI-1907: R. = 3,950.000, Hb. (Fl.-M.) = 65%, F.J. = 0.82; W. = 6150, darunter: Ly. = 15.52% und Plz. = 1.10%.

III. P. 30-I-1907: R. = 3.280.000, Hb. (Fl.-M.) = 51%, F.J. = 0.78; W. = 7440, darunter: Ly. = 37.31%, Gr. E. = 9.52% und Mz. = 0.30%.

In allen Fällen waren reichlich basophil granulierte und polychromatische Zellen vorhanden. Auf eine Zählung ihrer Menge habe ich mich nie eingelassen, doch nahmen sie stets innerhalb der ersten Wochen im Spitale rasch ab, um bei genügend langer Beobachtung ganz zu verschwinden.

Der Bleivergiftung analoge Befunde, d. h. vor allem basophile Granulierung, konnte nach Grawitz's Mitteilung Löwenthal experimentell mit Zinnchlorür und Cersulfat erzeugen, während Grawitz selbst bei Kupferarbeitern solche Veränderungen vermißte.

*

*) Lehrbuch, 4. Aufl., S. 754.

Damit hätte ich auch dieses letzte Kapitel der symptomatischen Anaemien abgeschlossen, und es ist wohl jetzt wirklich nichts Wesentliches mehr, was anaemische Zustände beim erwachsenen Menschen betrifft, unerörtert geblieben. Aber ich habe bisher ausschließlich von Erwachsenen gesprochen, wenn ich dies auch nicht ausdrücklich hervorhob, und so bleibt mir denn noch ein sehr wichtiges, aber auch bislang noch wenig durchgearbeitetes Kapitel zu erörtern: die Anaemien im ersten Kindesalter.

46. Vorlesung.

(III. Die Anaemien im ersten Kindesalter.)

Die anaemischen Zustände im frühen Kindesalter erfordern durchaus eine gesonderte Abhandlung, nicht nur weil hier Krankheitsformen beobachtet werden, welche im späteren Kindesalter und beim Erwachsenen überhaupt nicht mehr vorkommen, sondern auch deshalb, weil das Kind in den ersten Lebensjahren auf manche Schädlichkeiten, welche später entweder gar keine oder höchstens leichtgradige Anaemien erzeugen, in einer dem Zustande seines Blutbildungssystemes entsprechenden eigenartigen Weise reagiert, so daß Bilder zustande kommen, welche, bei Erwachsenen gesehen, eine ganz andere, vor allem eine weitaus schwererwiegende Bedeutung hätten.

I. Das Blutbildungssystem im frühen Kindesalter.

Sie werden das durchaus begreifen, wenn ich Sie bitte, sich an das zurückzuerinnern, was wir früher über die physiologischen Verhältnisse des Blutes im frühesten Kindesalter, etwa bis zum Abschlusse des 3. Lebensjahres, besprochen haben. Auch in diesem Zeitraume sind die einzelnen Abschnitte nicht gleichwertig, sondern je näher das Kind der fötalen Periode steht, desto lebhafter und desto eigenartiger ist seine Reaktion.

1. Myeloides Gewebe.

Das myeloide Zellbildungssystem ist noch in lebhaftester Tätigkeit, welche anfänglich ja durch die geforderte Anpassung an völlig veränderte Lebensbedingungen besonders in Anspruch genommen wird. Während des intrauterinen Lebens war der Bedarf an Granulozyten gering, im Markgewebe spielten auch in den letzten Monaten noch die ungranulierten Myeloblasten die Hauptrolle. Das wird jetzt anders; der Bedarf an granulierten Elementen steigt, wenn er auch noch lange nicht so groß ist, wie bei dem mitten im Daseinskampfe stehenden Erwachsenen.

Dementsprechend finden sich bald nach der Geburt noch vereinzelte Myelozyten und überhaupt unreife Zellformen, daneben auch Normoblasten. Das ändert sich ja bald, aber der myeloide Zellbildungsapparat, der noch über das ganze Knochensystem verbreitet ist und dessen letzte Reste aus der Milz noch kaum geschwunden sind, bleibt in erhöhter Aktivität, da ja mit dem raschen Wachstum des Kindes ein ebenso rasches Ansteigen der Blutmasse erfolgt und das Markgewebe nicht nur den Ersatz für die verbrauchten Elemente schaffen, sondern auch für die Steigerung der Gesamtmasse sorgen muß. Unter diesen Verhältnissen werden schon normalerweise ohne Zweifel zur Erythroblastenbildung noch immer wie im embryonalen Leben die basophilen Vorstufen herangezogen, welche später nur mehr als Ersatzreserven für abnorm hohe Ansprüche bestehen bleiben, während sich die bereits differenzierten Erythroblasten durch eigene Kernteilung in ihrer Art erhalten und zur Speisung des Gefäßsystemes ausreichende Erythrozytenvorräte liefern.

In der Werkstatt des erythroblastischen Systemes wimmelt es also beim Säugling noch von basophilen Erythroblasten verschiedener Größe und Reifung in friedlichem Vereine mit den bereits haemoglobinführenden Erythroblasten, und es ist nur natürlich, daß beim Eintritt einer unerwarteten Mehrforderung von seiten des Organismus auch der ganze Schwarm dieser Elemente flügge werden kann und ohne Wahl mit in den Kreislauf hinausflattert. In diesem Lebensalter kommen also Blutbefunde, für deren Entstehung bei erwachsenen Menschen erst langedauernde Umgestaltungen im Markgewebe und zumeist extramedulläre Zellbildungsherde notwendig sind, auch auf relativ kurzdauernde und harmlose Reize hin zustande. Sind diese Reize stärker und dauern sie längere Zeit hindurch, so wird selbstverständlich auch die extramedulläre Zellbildung myeloiden Gewebscharakters sofort wieder aktiviert werden — ist sie doch bis vor ganz kurzer Zeit noch ein physiologischer Zustand gewesen.

Und dasselbe, was vom erythroblastischen Apparate gesagt wurde, gilt auch vom leukoblastischen. In ihm spielen noch immer die Myeloblasten und ihre Übergänge zu Myelozyten eine große Rolle, während diese Differenzierung beim Erwachsenen normalerweise kaum mehr in Aktivität ist und nur auf schwer pathologische Reize hin wieder erwacht. Und

das Myeloidgewebe ist ja schließlich ein einheitliches Ganzes, das niemals vollkommen einseitig reagiert; daher wird bei Schädigungen des erythroblastischen Systemes auch der leukoblastische Apparat mit reagieren, und zwar in der seinem Funktionszustande entsprechenden lebhaften Weise; es werden also relativ leicht Myelozyten und auch Myeloblasten in wechselnder Zahl in den Kreislauf gelangen können, ohne daß alle diese Befunde eine so schwerwiegende Bedeutung hätten oder doch haben müßten als wie beim Erwachsenen.

2. Lymphatisches Gewebe.

In einer ganz anderen Verfassung als beim Erwachsenen befindet sich aber auch das lymphatische System, denn dieses ist ja in den ersten Lebensjahren noch gar nicht in seiner Entwicklung abgeschlossen, es wächst noch fort, indem sich die lymphatischen Apparate der Schleimhäute erst jetzt entwickeln. Spielt das lymphatische System beim Neugeborenen eine weit über das beim Erwachsenen normale Maß hinausgehende Rolle, so bleibt dies auch während der ersten Lebensjahre noch weiter bestehen, was sich schon in den früher mitgeteilten relativen und absoluten Lymphozytenzahlen des Blutes ausdrückt. Erst vom 4. bis 6. Lebensjahre an tritt der lymphatische Apparat normalerweise immer mehr in die ihm für späterhin gezogenen Grenzen zurück.

Geht auch das lymphatische System schon im frühen Kindesalter im wesentlichen seine eigenen Wege, so scheint in diesem Alter aber doch das «Bewußtsein» der Zusammengehörigkeit in den beiden Zellbildungssystemen noch ein wesentlich lebhafteres zu sein als später, denn es gibt um diese Zeit geradezu keine einseitige Reaktion, sondern regelmäßig reagiert alles zusammen, so daß es oft schwer zu sagen ist, wo eigentlich der Reiz oder die Schädlichkeit angegriffen haben möge. Es braucht also gerade keine das Leben bedrohende Schädlichkeit einzuwirken, um den ganzen Heerbann beider Blutzellenbildungssysteme in allen seinen Entwicklungstufen in den Kreislauf zu locken und damit Blutbilder von einer Mannigfaltigkeit zu schaffen, welche der erwachsene Organismus überhaupt nicht mehr aufzubringen vermag.

3. Pathologische Verhältnisse.

Wenn Sie sich diese kurzen Auseinandersetzungen immer vor Augen halten, wird Ihnen das Verständnis der Blutveränderungen im frühen Kindesalter keine besonderen Schwierigkeiten mehr bereiten.

Sie dürfen nur auch nicht wieder so weit gehen, etwa zu erwarten, daß bei *jedem* anaemischen Zustande im Kindesalter diese ganze Skala von Abnormitäten vertreten sein müsse. *Was* geschieht und inwieweit es geschieht, das wird doch offenkundig von der Art der Schädlichkeit sowohl als von der Stärke und der Dauer ihrer Einwirkung abhängen, wenn wir auch schon die konstitutionellen Verschiedenheiten in der Reaktion der einzelnen Kinder vernachlässigen wollen. — Außerdem wird aber gewiß auch noch das Alter eine ausschlaggebende Rolle spielen: je näher der embryonalen Periode, desto leichter werden jene embryoiden Reaktionserscheinungen unter sonst gleichbleibenden Bedingungen ausgelöst werden.

Wir dürfen weiterhin bei Erörterung dieser allgemeinen Grundzüge folgendes nicht vergessen: Wenn eine schwere Schädigung des Blutbildungsystemes längere Zeit hindurch stattfindet, namentlich aber dann, wenn diese Schädigung das Knochenmark selbst in irgend einem hervorragenden Maße betrifft, so wird die extramedulläre Blutzellenbildung eine solche Ausdehnung und Ständigkeit gewinnen, daß sie auch sichtbare Vergrößerungen der von ihr hauptsächlich zum Sitze gewählten Organe wird mit sich bringen müssen; und diese Organe sind in allererster Linie die Milz, in zweiter die Leber, viel weniger und nur nebenbei auch die Lymphknoten. Wir werden also damit rechnen müssen, daß bei längerdauernder extramedullärer Myeloidzellenbildung eine Schwellung der Milz und vielleicht auch eine solche der Leber zum klinischen Bilde gehört, und wir werden demnach diesen Anschwellungen eine viel geringere pathognostische Bedeutung beizulegen haben, als etwa bei Anaemien im späteren Leben. Tatsächlich gehören sie, besonders aber die Milzschwellung, bei Anaemien verschiedenen Ursprunges im ersten Kindesalter zu den regelmäßigen Erscheinungen.

Damit sind wohl die sämtlichen allgemeinen Grundlagen für die Beurteilung der besonderen Verhältnisse bei Anaemien des ersten Kindesalters kurz und klar umschrieben.

*

II. Ursachen und Einteilung der spezifischen Anaemien des ersten Kindesalters.

Die *Ursachen der anaemischen Zustände* sind schon im ersten Kindesalter im wesentlichen derselben Art wie beim Erwachsenen; also Blutverluste, Infektionen und Intoxikationen. Auch spielen im Kindesalter akut-leukaemische

Erkrankungen, die mit verschiedengradiger Anaemie einhergehen, eine anscheinend ganz bedeutende Rolle. Von allen diesen Dingen soll aber hier nicht weiter die Rede sein. Zu ihnen gesellen sich aber noch einige dem Kindesalter eigenartige Anlässe, welche für spätere Zeiten völlig in Wegfall kommen. So etwaige von den Eltern her ererbte Erkrankungen, so Entwicklungsstörungen, so die spezifischen Erkrankungen des Kindesalters, vor allem die Rachitis. Außerdem haben gewisse Vorkommnisse, welche späterhin kaum eine Rolle spielen, im ersten Kindesalter eine unverhältnismäßig große Bedeutung, namentlich Ernährungsstörungen, welche Bedeutung durch die erzwungene Einseitigkeit der Nahrung in diesen Lebensphasen begründet erscheint. Auf der anderen Seite ist nicht zu verkennen, daß manche Vorkommnisse des späteren Lebens hinwieder beim Kinde eine sehr geringe Rolle spielen und daß z. B. sowohl die echte Chlorose als haemolytische Vorgänge vom Typus der Perniziosa in den ersten Jahren überhaupt nicht vorkommen oder doch bisher nicht sichergestellt werden konnten.

Die Einteilung der Anaemien im ersten Kindesalter kann sonach meines Erachtens nur eine ätiologische sein, denn eine Teilung nach der klinischen oder haematologischen Symptomatologie erscheint mir nicht nur zu äußerlich, sondern direkt als irreführend. Man hat sich in dieser Hinsicht in früheren Jahren manche Gruppierungen geleistet, die einen heutzutage einfach komisch anmuten; allerdings muß man zugeben, daß sich eben damals die Haematologie auch noch in den Kinderschuhen befand. Ich kann mich aber auch der erst vor 3 Jahren von Flesch*) in einer sonst vorzüglichen Abhandlung getroffenen Einteilung unmöglich anschließen, weil sie Äußerlichkeiten zuliebe das Wesen der Sache vergewaltigt. Flesch teilt die Kinderanaemien ein in solche mit «postembryonaler Erythropoese» oder «einfache Anaemien» und in Anaemien mit «embryonaler Erythropoese». Flesch muß aber selbst zugeben, daß z. B. die Rachitis und die hereditäre Lues anaemische Zustände von beiderlei Typus hervorzubringen vermögen und daß jene des zweiten Typus eben bloß die schwereren Formen sind, indem er von der erstangeführten Gruppe sagt: «In den schwersten Fällen zeigt die Blutbildung den embryonalen Charakter; es erscheinen

*) „Die Anaemien im Kindesalter". Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 3, 1909.

Makrozyten, Megaloblasten usw. Hierüber später» — nämlich die Fortsetzung folgt in dem Kapitel über Anaemien mit embryonaler Erythropoese.

Die Tatsachen sind vollkommen richtig, nur muß man auch den Mut haben, aus ihnen den Schluß zu ziehen, daß eben durch sie die getroffene Einteilung hinfällig werde. Allerdings sind die hereditäre Lues und die Rachitis Erkrankungen, welche je nach dem Grade ihrer Entwicklung und ihrer Lokalisation eine ganz verschiedene Bedeutung für den kindlichen Organismus besitzen und imstande sind, in die Entwicklung des Knochensystemes tief einzugreifen und damit wohl auch das medulläre Myeloidgewebe direkt wesentlich zu schädigen. Gewiß wird das Bild des Blutes ein verschiedenes sein, je nachdem, ob eine solche direkte Markschädigung vorliegt oder nicht, und je nach dem Grade, welchen die vorhandene Schädigung erreicht hat. Aber deswegen ist doch das maßgebende Moment eben die Lues oder die Rachitis; und wenn man einmal die Grundlage einer Krankheit kennt, darf man Einteilungen nicht nach klinischen Erscheinungsformen treffen, welche auch bei andersartiger Ätiologie zustande kommen können.

Zu jener Zeit, als v. Jaksch das Symptomenbild, welches er als «Anaemia infantum pseudoleukaemica» bezeichnet, aufgestellt hat*), war man in der ätiologischen Erforschung dieser klinischen Krankheitsbilder noch nicht so weit wie heute, und deshalb ist die Aufstellung dieses Begriffes für damalige Zeiten berechtigt und ein wirkliches Verdienst gewesen. Heute aber kann man auch dieses Bild nicht mehr als eine Einheit aufrecht erhalten, es sei denn, man gibt ihm einen ätiologischen Untergrund, indem man es z. B. auf jene Fälle beschränkt, die auf rachitischer Basis entstehen. Dann allerdings wird man ihm auch einen anderen Namen geben müssen, wie das schon mit mehr oder weniger Glück versucht worden ist, so von Aschenheim und Benjamin**), welche die Bezeichnung «Rachitische Megalosplenie» vorschlagen. Der alte Name ist heute nicht mehr praktikabel, schon deshalb nicht, weil er zu sehr an die doch wohl einmal endgültig begrabene «Pseudoleukaemie» der Erwachsenen gemahnt. Allerdings ist der Name des Jaksch'schen Symptomenbildes

*) Über Leukaemie und Leukozytose im Kindesalter, Wiener klin. Wochenschr., 1889, Nr. 22 u. 23; Prager med. Wochenschr., 1890.

**) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 97, Heft 5 und 6.

unbedingt viel berechtigter gewesen als jener der als «Pseudoleukaemie» beim Erwachsenen bezeichneten Krankheitsformen, denn die Erkrankung der Kinder gleicht wirklich klinisch und haematologisch einer Leukaemie in hohem Grade — ohne in Wirklichkeit eine Leukaemie zu sein.

Das Einheitliche in den von Jaksch zusammengefaßten Fällen ist vor allem das Blutbild im Vereine mit einer Milzschwellung; und diese beiden Symptome sind nichts anderes als der Ausdruck einer schweren Schädigung des myeloiden Systemes mit extramedullären Zellbildungsherden. Derartige Veränderungen können aber ohne Zweifel durch ätiologisch ganz verschiedene Krankheitsprozesse hervorgebracht werden, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß sie am häufigsten und typischesten im Zusammenhange mit rachitischen Erscheinungen zustande kommen; in der alten Umgrenzung aber stellt das Symptomenbild sicherlich keine ätiologische Einheit dar.

So glaube ich denn, daß wir am besten tun, uns jetzt mit einer allgemeinen Einteilung der Kinderanaemien weiter nicht aufzuhalten, sondern gleich in medias res zu treten.

*

III. Spezielles über Kinderanaemien. 1. «Angeborene» Anaemien.

Da wird zunächst einmal des öfteren von «angeborenen Anaemien» des Kindesalters gesprochen, und insbesondere Hutchinson*) überläßt diesen ein weites Gebiet, indem er zu ihnen die im Verlaufe von Kretinismus, Infantilismus und überhaupt die im ersten und zweiten Lebensjahre auftretenden Anaemien rechnet. Das ist aber gewiß, wie schon Flesch und Grawitz betonen, durchaus unzulässig. Wir können nur jene Anaemien als angeboren betrachten, welche gleich nach der Geburt bezw. nach dem Abklingen der mit der Geburt zusammenhängenden Schwankungen im Blutbilde festgestellt werden können. Und solche gibt es anscheinend überhaupt nicht, wenn nicht eine spezielle Organerkrankung, z. B. angeborene Syphilis die Ursache ist.

2. Anaemien infolge angeborenen Eisenmangels.

In zweiter Linie käme die Frage einer angeborenen Veranlagung zu frühzeitig einsetzenden anaemischen Zuständen, welche von einer Reihe französischer Autoren behauptet wird und welche man auf einen angeborenen Eisenmangel im kind-

*) s. Flesch, l. c., S. 201 (Lancet 1904).

lichen Organismus zurückführt; sie wird von Rist und Guillemot*) als «Oligosidérémie des enfants» bezeichnet.

Es handelt sich da nicht um irgendwie kranke Kinder; Rachitis, Lues, Tuberkulose, Dyspepsie werden direkt ausgeschaltet. Wohl aber sind es entweder frühgeborene oder Zwillingskinder, welche aus eben diesen Gründen von dem mütterlichen Organismus nicht mit einem derartigen Eisenvorrat ausgestattet werden konnten, welcher hinreichen würde, um ihnen eine genügende Haemoglobinbildung über die Zeit der eisenarmen ausschließlichen Milchnahrung zu gewährleisten. Sind dann die zu geringen Eisenvorräte in den ersten Lebensmonaten aufgezehrt, so folgt eine Einschränkung der Erythrozytenbildung, die Kinder werden blaß und schlaff. Ein Mißverhältnis zwischen Haemoglobin und Erythrozyten tritt nicht ein, es handelt sich also nicht, wie man z. B. aus der Bezeichnung Leenhardts mutmaßen sollte, um ein der Chlorose entsprechendes Blutbild, sondern einfach um einen Torpor der Erythrozytenbildung, welcher nach den gemachten Erfahrungen durch Einverleibung leicht assimilierbarer Eisenpräparate oder durch Übergang zu einer eisenreicheren Ernährung ganz prompt beseitigt werden kann. — In neuerer Zeit wurde eine entsprechende Beobachtung auch in Deutschland von Stölzner**) mitgeteilt, und Grawitz***) meint, daß diese Form der Anaemie häufig vorkommen dürfte.

In gleicher Weise sollen Anaemien bei allzu lange fortgesetzter ausschließlicher Milchnahrung auch bei Kindern, welche von vornherein gut mit Eisen versorgt gewesen sein dürften, zustande kommen können. Ihnen käme dann die gleiche Bedeutung zu und es wäre gegen sie am zweckmäßigsten einfach durch Änderung der Ernährung vorzugehen.

3. Anaemie bei Gastroenteritiden.

Ansonsten können, von zufälligen Blutverlusten oder Erkrankungen, welche zu solchen führen, abgesehen, in den ersten Lebensjahren am ehesten Gastroenteritiden von langer Dauer und großer Hartnäckigkeit zu anaemischen Zuständen führen.

Die hierdurch erzeugten Blutveränderungen sind aber nach den übereinstimmenden Angaben der über sie berichtenden Autoren zumeist nicht hochgradig und sind auch nicht

*) C. R. Soc. méd. des hôp., 1906, Nov.
**) Med. Klinik, 1909, Nr. 26.
***) Lehrbuch, 4. Aufl., S. 366.

durch besondere morphologische Mannigfaltigkeit ausgezeichnet, weil eben offenbar hiebei nicht eine Reizung des Blutbildungsystemes, sondern eher eine Funktionsherabminderung die Hauptrolle spielt. Es werden dementsprechend geringe Herabsetzungen der Erythrozytenzahl und stärkere des Haemoglobins angeführt; Erythroblasten sollen nur selten und nur bei schweren Enteritiden vorkommen, auch ein besonders polymorphes Leukozytenbild scheint nicht beobachtet zu werden, eher ein besonders starkes Vorwiegen der Lymphozyten.

*

4. Die Kinderanaemie nach Jaksch.

Die wichtigsten und eigenartigsten Veränderungen, welche das Blutbild bei Kindern vom Beginn des zweiten Halbjahres bis zum Ende des zweiten Lebensjahres erfährt, sind aber ohne Zweifel jene, welche wohl ausschließlich bei nicht oder nur ganz kurz an der Brust genährten Kindern im Zusammenhange mit Ernährungstörungen und Darmkatarrhen, hauptsächlich aber im Zusammenhange mit der gleichzeitig zur Entwicklung gelangenden Rachitis entstehen und welche eben die Hauptvertreter des durch v. Jaksch beschriebenen Symptomenbildes darstellen. Wenn man das Bild so faßt, dürfte es wohl wirklich eine ätiologische und insbesondere sicher eine pathogenetische Einheit darstellen, welche dem Stamme der Rachitis als ein der gleichen Wurzel entspringender Zwillingstamm an die Seite gestellt werden muß, ohne aber zu einem Symptom dieses Krankheitsbildes erniedrigt werden zu können.

Für diese Fälle wäre also ein eigener Name durchaus erwünscht und notwendig, und für sie allein sollte man die Bezeichnung v. Jaksch's heute ausschließlich anwenden, wenn man vor der Bezeichnung «Anaemia pseudoleukaemica» nicht zurückschreckt, wie ich es z. B. tue. Ich möchte sie der Kürze halber die «Jaksch'sche Krankheit» nennen, wenn das nicht so unmöglich auszusprechen wäre und so unschön klänge. Nennen wir sie also lieber die «Kinderanaemie nach Jaksch».

a) Ätiologie und Pathogenese.

Ich müßte aber, wenn diese an historische Verdienste erinnernde Benennung einen Sinn haben soll, darauf bestehen, daß man nur jene Fälle hieher rechnet, denen keine anderweitige Ätiologie als die eben mit wenigen Worten skizzierte zukommt. Denn schwere Anaemien mit mehr oder minder gleichartigen Blutveränderungen und mit einem Milztumor,

geradeso wie bei unserem Krankheitsbilde, kommen auch, wenngleich selten, bei hereditärer Frühlues zustande und vielleicht hie und da auch noch unter dem Einflusse anderer Erkrankungen, wie Tuberkulose. Ich möchte aber hier ausschließlich die Formen zusammenfassen, welche ätiologisch und pathogenetisch offenbar wenigstens annähernd einheitlich sind, indem sie sich auf dem Boden einer künstlichen, und zwar unzweckmäßigen künstlichen Ernährung und in innigem Zusammenhange mit den sonst von derlei Schädlichkeiten abhängigen Störungen, wie Dyspepsie, chronische Enteritis und Rachitis entwickeln («Pararachitische Anaemie»).

Einmal tritt unter diesen Bedingungen die Enteritis, einmal die Rachitis, ein drittesmal aber die Anaemie mit ihren Begleiterscheinungen mehr in den Vordergrund, während die anderen Glieder der Krankheitsgruppe zu der Rolle von Nebenerscheinungen herabsinken. In den ersterwähnten Fällen ist ja gewöhnlich a u c h Anaemie vorhanden, wohl auch eine geringe Milzschwellung, aber die anderen Symptome wiegen vor und beherrschen das Bild, so daß dann die Anaemie als Begleitsymptom erscheint; bei dem zweiten Typus ist es umgekehrt, Milztumor und Anaemie beherrschen das Bild. So könnten also meiner Auffassung nach auf dem Boden der gleichen Grundlage sich Krankheitsbilder nach etwas verschiedener Richtung entwickeln, welche dann mit verschiedenen Namen benannt werden, je nachdem eben, welche Organsysteme den einwirkenden Schädlichkeiten den geringsten Widerstand entgegensetzen und demnach in hervorragendstem Maße erkranken.

Dieser Standpunkt entspricht in vieler Hinsicht der von A s c h e n h e i m und B e n j a m i n eingenommenen und durch histologische Untersuchungen des Knochensystemes bei einfacher Rachitis und bei der mit Rachitis verbundenen Anaemia infantum pseudoleukaemica gestützten Anschauung. Die Veränderungen im Knochenmarke bei einfacher Rachitis («lymphoides Zellmark mit starker Erythroblastenproduktion») zeigen fließende Übergänge zu jenen bei der in Rede stehenden Krankheitsform. Bei der einfachen Rachitis aber fehlt nach Angabe dieser Autoren zumeist eine wirkliche Anaemie, es besteht hingegen eine Reduktion der Granulozyten. Der Übergang von dem einfachen rachitischen Vorstadium in das «megalosplenische» Stadium der Krankheit soll haemato-

logisch durch das Auftreten zahlreicher Erythroblasten gekennzeichnet sein. Aber auch dieses Stadium wollen die Autoren nicht als «Anaemie» gelten lassen, da die Erythropoese nicht geschädigt sei; sie meinen, es handle sich vielmehr um einen primären Knochenmarkprozeß, ähnlich der «medullären Pseudoleukaemie».

Dem können wir nur entgegenhalten, daß doch eben bei unserem Krankheitsbilde in den meisten Fällen die ausgesprochensten Veränderungen an den kreisenden Erythrozyten vorhanden sind, sowohl was Zahl als Morphologie betrifft, daß es also wohl nicht angeht, ihm den Charakter einer «Anaemie» abzusprechen, der wirklich da ist, und dafür eine Analogie zu einer als etwas Greifbares nicht existierenden «medullären Pseudoleukaemie» einzutauschen. Daß es sich um eine primäre Markschädigung auf Basis der rachitischen Ernährung- und Entwicklungstörung handelt, unterliegt ja wohl keinem Zweifel, aber klinisch ist der Ausdruck dieser Schädigung in erster Linie eine Anaemie mit dem zu beschreibenden eigenartigen haematologischen Bilde.

b) Klinisches Bild.

Wir wollen sonach zuförderst das klinische Bild unserer «Pararachitischen Kinderanaemie nach Jaksch» in knappen Zügen skizzieren.

Der Krankheitsbeginn ist regelmäßig schleichend und fällt eben in die Zeit vom Beginne des zweiten bis längstens zum Beginne des vierten Halbjahres. Fast immer ist die zunehmende Blässe im Vereine mit einer zumeist recht deutlichen Abmagerung oder doch einem Zurückbleiben in der zu gewärtigenden Zunahme das erste Krankheitszeichen, dem sich eine gewisse Schwäche und in schweren Fällen direkte Apathie zugesellt. Dabei besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit der Verdauungsorgane, welche öfter Dyspepsie und Darmstörungen entstehen läßt als bei gesunden Kindern; aber die Schwere der Anaemie ist durchaus nicht von diesen Störungen abhängig, ebensowenig wie von den regelmäßig nachweisbaren rachitischen Veränderungen des Knochensystemes, welche oftmals nur eine recht geringe Stärke aufweisen und manchmal sogar ganz zurücktreten.

Die Farbe der Kinder ist eine fahlgelblich-blasse, besonders bei vorgeschrittener Erkrankung. In solchen Stadien kommt es auch öfters zu den Erscheinungen einer haemorrhagischen Diathese, welche sich in kleinen Haut- oder Nasen-

oder Mundschleimhautblutungen, seltener auch in Darmblutungen äußert. Sogar Retinalblutungen werden von Flesch verzeichnet. Der Fettpolster kann erträglich erhalten oder bedeutend geschwunden sein, die Muskulatur ist besonders unterentwickelt. Drüsenschwellungen von nennenswerter Größe fehlen dabei, höchstens ganz geringfügige können vorkommen. In den Lungen sind häufig komplikative Veränderungen vorhanden, Bronchitiden, welche sehr gerne in chronische Bronchopneumonien übergehen. Am Herzen finden sich bei stärker entwickelter Krankheit akzidentelle systolische Geräusche.

Die Hauptbefunde des klinischen Bildes konzentrieren sich im Abdomen. Der Bauch ist aufgetrieben, zumeist links merklich stärker als rechts, und diese stärkere Wölbung ist durch den stets sehr bedeutenden Milztumor bedingt, der manchmal nur bis gegen die Mittellinie nach innen und bis zur Nabelhöhe nach unten, in weitentwickelten Fällen aber auch beträchtlich auf die rechte Bauchseite hinüber und mit dem Pol bis fast zum horizontalen Schambeinaste nach unten reicht. Zumeist kann man bei solcher Milzgröße am inneren Rande deutliche Inzisuren fühlen. Aber neben der Milz ist auch die Leber geschwellt und überragt mit dem scharfen unteren Rande den rechten Rippenbogen um 1—2 Querfinger. Sie ist weich, während die Milz sich derb anfühlt. — Bei vorgeschrittener Erkrankung bestehen häufig chronische Durchfälle. — Im Harne finden sich keine krankhaften Erscheinungen. Ödematöse Schwellungen fehlen bis auf die terminalen Stadien.

c) Blutbefunde.

Der Blutbefund ist in seinen wesentlichsten Eigenheiten bereits durch v. Jaksch gekennzeichnet worden und hat eine vervollständigende Beschreibung durch Hayem und Luzet*) erfahren. Selbstverständlich ist der Grad der Blutveränderungen je nach der Schwere des Bildes verschieden.

α) Zahlenwerte.

Wir wollen ein vollentwickeltes Bild zum Ausgangspunkte der Schilderung nehmen. Dann ist die Erythrozytenzahl deutlich, aber zumeist nicht extrem herabgesetzt; 2—3—3½ Millionen sind so die am häufigsten zu beobachtenden Werte. In leichten Fällen sind es natürlich mehr, in schweren weniger; so sind auch Werte zwischen ½ und

*) Luzet. Thèse, Paris 1890, Archives gén. de méd., 1891.

1 Million mehrmals festgestellt worden. Ebenso ist der Haemoglobingehalt bedeutend herabgesetzt, und zwar in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle stärker als die Erythrozytenzahl, so daß sich ein in mäßigem Grade herabgesetzter Färbeindex ergibt, etwa zwischen 0.6 und 0.9. Bei ganz schwerem Zustande wurde auch ein Index von 1.0 und selbst darüber beobachtet, so in 2 Fällen von Furrer*), von denen der eine sich durch eine 5 Jahre lange Krankheitsdauer trotz der immer wieder außergewöhnlich tief (stets unter 1 Million) stehenden Erythrozytenwerte auszeichnet. — Die Leukozytenzahl ist gewöhnlich erhöht, sie schwankt in der Mehrzahl der Fälle etwa zwischen 15- und 40.000. Es wurden jedoch auch ganz enorm hohe Werte bis zu mehr als 100.000 beobachtet, so in einem Falle von Jaksch selbst. Ich muß mich jedoch Flesch anschließen, welcher frägt, ob wohl auch diese Fälle wirklich unserem Krankheitsbilde zugehören. — Die Blutplättchen sind regelmäßig vermehrt.

β) Erythrozytenmorphologie.

Was nun die morphologischen Blutbefunde im einzelnen betrifft, so zeigen die Erythrozyten durchwegs sehr bedeutende Größenunterschiede und ausgesprochene Poikilozytose. Im Durchschnitte aber kann man sagen, daß die Erythrozytengröße höchstens normal sei; denn, wenn auch die Verhältnisse in den einzelnen Fällen beträchtlich wechseln, so sind doch regelmäßig die Mikro- und Mikropoikilozyten gegenüber den vergrößerten Zellen in der Überzahl, und die vergrößerten Elemente überschreiten kaum jemals um ein Bedeutendes die normale Grenze, zum Teile sind sie überhaupt nur gequollene, leicht polychromatische Normozyten. Nur bei einer kleinen Minderzahl von Fällen wird ein häufiges Vorkommen von Makrozyten angegeben. Die Poikilozytose ist immer stark ausgesprochen und schließt alle nur möglichen Formen in sich. Ebenso ist jederzeit eine ausgesprochene Polychromasie vorhanden, welche gar nicht selten einen sehr bedeutenden Teil der roten Blutzellen betrifft und bis zu den allerstärksten Graden entwickelt sein kann, so daß die Zellen überhaupt kaum mehr als haemoglobinführend erkannt werden können. Ganz gewöhnlich findet man auch basophil granulierte Erythrozyten, manchmal spärlich, manchmal und zeitweilig aber auch in großer Menge.

*) Inaug.-Dissert., Zürich. 1907.

γ) Erythroblasten.

Das Hauptkriterium des Erythrozytenbefundes sind indes die Erythroblasten, welche stets in einer sehr hohen Zahl, zumindest einige hundert, zumeist aber über 1000 im mm^3 vorhanden sind. Lehndorff*) zählte in seinem tödlich endigenden Falle deren sogar 21.000. Ihrer Form nach ist alles vertreten, was in einem anaemischen Blute nur vorkommen kann; zumeist sind es ja Normoblastentypen, deren Größe aber von winzigen Formen mit piknotischem Kern und fransigem, haemoglobinarmem, polychromatischem Protoplasma bis etwa zur doppelten Größe eines Normozyten wechselt; dementsprechend ist auch die Kerngröße verschieden. Der Kern hat entweder seine gut erhaltene und ziemlich grobbalkige Chromatinstruktur oder er ist piknotisch, und dann weist er Sprossung, Kleeblatt- und Rosettenformen der zierlichsten Gestalt auf. Schließlich finden sich aber auch sehr bedeutend vergrößerte Zellen, welche man nicht mehr anders denn als Megaloblasten bezeichnen kann, und zu ihnen führen eine Menge vermittelnder Typen von den Normoblasten her. Da gibt es keine Grenze mehr — alle Formen fließen ohne irgend eine Scheidewand ineinander. Dementsprechend sind aber auch die hier gefundenen Megaloblasten nicht jene der Perniziosa, sondern eben jene des Embryo oder jene, welche sich bei extramedullärer Myelopoese oftmals auch beim Erwachsenen im Blute finden, so etwa bei schwersten akuten Blutungsanaemien, bei Blutgiftanaemien oder bei der Knochenmarkkarzinose: Der Kern ist stets tadellos erhalten, nicht übermäßig fein strukturiert und relativ chromatinreich. Dabei ist das Protoplasma der Megaloblasten und der zu ihnen führenden Zwischenstufen oft außerordentlich stark polychromatisch oder überhaupt geradezu rein basophil, so daß man nur an der äußerst charakteristischen, zierlichen Chromatinstruktur erkennen kann, daß man es überhaupt mit einem Erythroblasten und nicht mit einem Lymphozyten zu tun hat. Selbstverständlich finden sich unter diesen Umständen auch Erythroblastenmitosen im Blute, welche zumeist eine sehr bedeutende Größe aufweisen und sowohl Monaster- als Diasterfiguren zur Schau tragen. Weiterhin finden sich hie und da auch Bilder der Karyolyse, austretende und freie Kerne, es finden sich Kernwandreste in der bekannten Schlei-

*) Jahrb. f. Kinderheilkunde, N. F. Bd. 60, Ergänzungsheft.

fenform in polychromatischen Erythrozyten, es finden sich Erythrozyten mit erhalten gebliebenen, stark basophilen Kernbröckeln — kurzum alles, was man nur wünschen kann.

δ) Leukozytenverhältnisse.

Ähnlich polymorph ist das Leukozytenbild, denn es finden sich nicht nur alle möglichen reifen und unreifen Granulozytenformen, sondern es sind auch die Lymphozyten in hohem Grade an der Vermehrung beteiligt, derart, daß ihr Prozentsatz ungefähr jenem entspricht, welchen sie eben in diesem Alter auch unter normalen Verhältnissen auszumachen pflegen, und das bedeutet 30—45% der Gesamtleukozytenzahl. Auch noch höhere relative Lymphozytenwerte werden angegeben, so von Flesch für seine Fälle 47—61%! Das sind aber wohl schon Extreme; was ich gesehen habe — das ist allerdings auf diesem Gebiete nicht sehr viel und es fehlt mir an genauen Differenzialzählungen — waren immer Befunde, bei denen die Hälfte der Gesamtleukozytenzahl von den Lymphozyten keinesfalls erreicht wurde. Die Lymphozyten haben dabei annähernd normale Beschaffenheit. Ein beträchtlicher Teil von ihnen trägt regelmäßig die Charaktere der alten Zellen, ist also verhältnismäßig groß und hat ein breites, schlecht färbbares Protoplasma um den exzentrisch gelegenen, runden oder nierenförmigen Kern. Doch finden sich bei schwerer Leukozytose auch große Lymphozyten in geringer Zahl, allerdings sehr schwer von den in solchen Fällen ebenfalls vorhandenen ungranulierten Myelozytenvorstufen, den Myeloblasten zu trennen. — Die großen einkernigen Leukozyten weisen keine Besonderheiten auf; ich kann nur mit Flesch übereinstimmen darin, daß sie relativ zahlreich vertreten sind, und hinzufügen, daß ich in ihnen wiederholt auffällig dichte, feine, azurfarbige Granulierung gesehen habe. — Selbstverständlich finden sich unter diesen Verhältnissen auch sehr zahlreiche Plasmazellen (Reizungsformen) mit allen überhaupt zur Beobachtung gelangenden morphologischen Einzelheiten.

Unter den Granulozyten herrschen in üblicher Weise die Neutrophilen, und von ihnen finden wir nicht nur reife polymorphkernige, sondern auch stets in nennenswerter, mitunter in recht großer Zahl Myelozyten und Metamyelozyten, aber auch Promyelozyten in buntem Durcheinander. Der Myelozytenwert läßt sich der mannigfachen Übergangsformen halber hier ebenso wie bei der myeloiden Leukaemie immer

nur mit einer gewissen Willkür bestimmen, beträgt regelmäßig einige Prozent, mitunter aber auch 10% der Gesamtzahl und sogar noch darüber. Die größte Zahl, welche bei einem im Jahre 1899 auf der Klinik Neusser beobachteten Falle gezählt wurde, war 13%. Aschenheim und Benjamin geben noch viel höhere Werte an. Furrer zählt in seinen beiden Fällen auffällig wenig Myelozyten, kaum 1 % oder doch wenig darüber, Lehndorff berichtet von 1.3—12%. — Die Eosinophilen und die Mastzellen sind keinesfalls wesentlich vermehrt, was ihre Verhältniswerte betrifft, mitunter sind sie sogar relativ spärlich. Aber auch unter ihnen finden sich krankhafte Formen, so insbesondere stets einzelne unreife und einkernige Eosinophile.

ε) Blutplättchen.

Wenn ich noch anfüge, daß ich in meinen Fällen die Blutplättchen nicht auffällig vermehrt gefunden habe, so wäre damit wohl die Schilderung des vollentwickelten Blutbildes erschöpft und es käme nur noch der Verlauf zur Erörterung.

d) Krankheitsverlauf.

Dieser ist nun ein durchaus verschiedener, je nachdem, ob der Fall tödlich oder mit Genesung endigt. Tatsächlich ist das Verhältnis nach Flesch so, daß annähernd die Hälfte aller sicher hieher gehörigen Fälle zur Heilung kommt und daß von der anderen Hälfte ein beträchtlicher Teil der Kinder nicht an der Erkrankung selbst, sondern an den nicht seltenen Komplikationen, insbesondere Bronchopneumonien zugrunde geht. So war es auch in dem oben angeführten Falle eigener Beobachtung. — In solchem Falle verschlechtert sich natürlich das Blutbild, insoweit wenigstens, als Erythrozyten und Haemoglobin in Betracht kommen, deren Zahlenwerte manchmal extrem sinken; einige Male wurden schließlich kaum 10% Haemoglobin bestimmt. Dabei pflegt aber gerade die Zahl der Erythroblasten und Myelozyten und der zugehörigen unreifen Formen gegen das Lebensende hin abzunehmen. — Kommt es dagegen zur Heilung, so hebt sich zunächst das Allgemeinbefinden, die Milzschwellung nimmt ab und gleichzeitig bessert sich auch die Anaemie, wobei die pathologischen Zellformen immer mehr und mehr in den Hintergrund treten. Furrer beschreibt allerdings bei seinem zweiten, geheilten Falle eine förmliche Blutkrise als Einleitung der Besserung. Und es kommen selbst außerordentlich schwere, geradezu verzweifelte Fälle noch zur Heilung.

e) Pathologische Anatomie und Histologie.

Wir haben jetzt noch die pathologische Anatomie und die Stellung des Krankheitsbildes gegenüber anderen Erkrankungen des Blutbildungsystemes zu betrachten.

Anatomisch sind doch jetzt schon mehrere Fälle mit modernen Methoden untersucht worden, und in diesen haben Luzet, Lehndorff, Furrer, Aschenheim und Benjamin, Guinon und Simon*) übereinstimmend das Vorhandensein von extramedullären myeloiden Zellbildungsherden gefunden. Besonders sah man solche Herde in der Milzpulpa, welche bedeutend an Masse zugenommen hat und den Follikelapparat zurückdrängt, ja förmlich zur Atrophie bringen kann. Auch in der Leber wurden intra- und extrakapilläre Blutbildungsherde gefunden, und ebenso von Furrer, von Lehndorff, von Aschenheim und Benjamin auch in den Lymphdrüsen. Das Mark der Röhrenknochen ist rot, und morphologisch haben Aschenheim und Benjamin eine starke Reduktion der Granulozyten, aber dafür zahlreiche «Lymphozyten und große mononukleäre Leukozyten» neben zahlreichen Erythroblasten gefunden; also im wesentlichen, da die letzterwähnten Zellformen wohl Myeloblasten sind, einen Befund, der dem Bilde des embryonalen Markes der letzten Monate entsprechen würde.

Das sind alles Befunde, welche uns in keiner Weise verwundern können, welche uns aber auch gar keinen Rückschluß auf die Entstehung und die Natur des Leidens gestatten. Denn solche Blutbildungsherde außerhalb des Knochenmarkes finden wir unter ganz verschiedenen Verhältnissen, wenn sie nur längerdauernde und schwere anaemische Veränderungen herbeiführen. Allerdings auch bei der myeloiden Leukaemie. Und gerade die nicht abzuleugnende Ähnlichkeit dieser Befunde, welche ja eigentlich nur Unterschiede in Bezug auf die Ausdehnung trennen können, war es, welche mehrere Forscher zu der Anschauung geführt hat, die vorliegende Krankheit sei nichts anderes als eine dem kindlichen Milieu angepaßte myeloide oder gemischtzellige Leukaemie. In diesem Sinne sprechen sich Luzet und Lehndorff aus. Es liegen auch Mitteilungen vor, welche einen Übergang von unserer Erkrankung zu myeloider Leukaemie behaupten; hieher gehört ein Fall von Benjamin und Sluka**),

*) Ref. Fol. haemat., Bd. X. H. 4. 1910.
**) Jahrbuch f. Kinderheilkunde. Bd. 65. Ergänzungsheft. 1907.

welcher allerdings nur in dem zweifellos leukaemischen Endstadium klinisch beobachtet wurde.

Auf der anderen Seite wird aber diese Anschauung mit dem größten Nachdrucke bestritten, einerseits von Furrer-Naegeli, andererseits von Flesch. — Es unterliegt ja zunächst keinem Zweifel, daß wir nach den Erfahrungen am erwachsenen Menschen eine Erkrankung, welche heilbar ist, und das sogar in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, soferne nicht Komplikationen eintreten, nicht als myeloide Leukaemie bezeichnen dürfen; diese ist völlig unheilbar. Und auf der anderen Seite entspricht das Blutbild etwas gar zu wenig jenem der Myelaemie: Die Myelozyten sind ja doch in recht bescheidener Zahl vorhanden, selbst in den Fällen, wo sie die höchsten Werte erreichen, noch immer viel spärlicher, als z. B. in manchen Fällen von Knochenmarkkarzinose, und nicht viel reichlicher, als wir sie selbst bei Erwachsenen unter der Einwirkung schwerer, langedauernder Infektionen sehen. Auf der anderen Seite macht sich im Blutbilde der lymphatische Apparat in einer Weise breit, wie es niemals bei einer myeloiden Leukaemie von vornherein und während des ganzen Verlaufes beobachtet wird; und in diesen Fällen erkennen auch Furrer und Naegeli die Lymphozytennatur der fraglichen Zellen an und sehen sich nicht versucht, sie für Mikromyeloblasten zu halten. Das wäre auch nach dem morphologischen Befunde tatsächlich ausgeschlossen. Weiterhin spielen in unserem Blutbilde mit voller Regelmäßigkeit die Erythrozytenveränderungen, Anaemie und Erythroblasten, eine durchaus beherrschende Rolle, während gerade diese Befunde bei der myeloiden Leukaemie — von seltenen Ausnahmsfällen abgesehen, — ganz in den Hintergrund treten. — Alle diese Tatsachen sprechen also ebenso sehr wie das Fehlen einer Vermehrung der Eosinophilen und namentlich der Mastzellen schon blutmorphologisch und klinisch gegen die Zugehörigkeit unseres Krankheitsbildes zur Gruppe der myeloiden Leukaemie — und der histologische Befund kann nach unseren heutigen Erfahrungen in keiner Weise für diese Annahme verwertet werden.

So stehen die Tatsachen. Es soll aber nicht geleugnet werden, daß als «Anaemia infantum pseudoleukaemica» gewiß zu Unrecht auch wiederholt Fälle bezeichnet worden sind, welche eine andere Bedeutung hatten, und vielleicht auch solche, welche von vornherein echte myeloide Leukaemien waren.

Die Krankheitsbilder sind eben im Kindesalter noch viel zu wenig von erfahrenen Haematologen studiert und konsequent verfolgt worden — das fehlt uns außerordentlich in der ganzen Frage der Blutkrankheiten im Kindesalter. Und so müssen wir sagen, daß gewiß das, was ich Ihnen heute als «Kinderanaemie nach Jaksch» beschrieben habe, zu der myeloiden Leukaemie keine innigeren Beziehungen hat, und daß jene Fälle, in welchen solche Beziehungen bestanden, in ein anderes Kapitel zu setzen sind.

*

Es liegt mir auf der anderen Seite aber nichts ferner, als etwa der Wunsch, die Behauptung aufzustellen, das hier geschilderte Blutbild sei ein für eine bestimmte Erkrankung charakteristisches. Das ist ganz gewiß nicht der Fall — wenn auch vielleicht die Vollbilder, von welchen ich ausführlich sprach, nur ganz ausnahmsweise auf anderer Basis beobachtet werden dürften.

5. Anaemie bei hereditärer Frühlues.

Zunächst habe ich ja schon einleitend bemerkt, daß die angeborene Syphilis ganz ähnliche klinische Krankheitsbilder und auch annähernd die gleichen Blutbilder hervorzubringen vermag; manche Autoren rechnen auch diese Fälle direkt zur pseudoleukaemischen Kinderanaemie. Ich muß das aber entschieden ablehnen, damit nicht der Name entwertet und nicht einander fremde Dinge einer symptomatologischen Ähnlichkeit wegen miteinander vereinigt und Zusammengehöriges wegen der Verschiedenheit der äußeren Erscheinungsform unberechtigtermaßen getrennt werde. Es gibt also hereditäre Säuglingslues mit geringen Krankheitserscheinungen; insbesondere mit geringer Schwellung der Milz und der Leber und mit geringer, durchaus uncharakteristischer Anaemie. Und es gibt andererseits Fälle, welche eine bedeutende Schwellung der Leber und der Milz setzen und einen Blutbefund liefern, der zwar selten die ganze Polymorphie des oben geschilderten Vollbildes unserer Krankheit, aber doch alle wesentlichen Einheiten dieses Bildes in sich schließt, wie ich das selbst in einzelnen Fällen beobachten konnte. Eingehende Mitteilungen darüber hat uns Loos*) in dankenswertester Weise geliefert. Der Vollständigkeit halber sei auch hier noch einmal erwähnt, was schon wiederholt früher

*) Wiener klin. Wochenschr., 1892, Jahrb. f. Kinderheilkd., Bd. 39, 1895.

gesagt wurde, daß in solchen Fällen auch extramedulläre Blutbildungsherde in reicher Entwicklung an allen in Betracht kommenden Stellen gefunden wurden.

6. Anaemien bei Infektion mit den Leishman-Donovan'schen Protozoen.

Weiterhin möchte ich noch mit einigen Worten der neueren Befunde hauptsächlich italienischer Autoren*) gedenken, welche wiederholt bei Kindern mit großen Milzschwellungen und einer mäßigen Anaemie, die übrigens durch das Fehlen von Myelozytose und von Erythroblasten gekennzeichnet wird, im Milzpunktat die Leishman-Donovan'schen Parasiten nachweisen konnten. Auch auf der Wiener Kinderklinik wurde ein solcher aus Turkestan stammender Fall bei einem allerdings schon älteren Kinde beobachtet und diagnostiziert. Auf einer der Tafeln finden Sie eine Abbildung der Leishman-Donovan'schen Protozoen aus dem Milzpunktate dieses Falles, den mitzuuntersuchen mir Gelegenheit geboten wurde. Vielleicht werden auf diese Weise noch manche Fälle unklarer Milztumoren, auch in Ländern, wo man das gar nicht vermutet, ihre Aufklärung finden.

In Sizilien war schon seit langem ein febriler Typus von Kinderanaemie mit hervorragender Milzschwellung beobachtet worden, welchen man zunächst als eine Untergruppe der Kinderanaemie nach Jaksch einfügte, bis es 1905 Pianese gelang, in den Organen dieser Kinder die Leishman-Donovan'schen Körperchen nachzuweisen. Seither haben sich analoge Beobachtungen in Sizilien, Kalabrien, Malta und Tunis gehäuft, auch in Rom wurden einzelne autochthone Fälle nachgewiesen, andere wurden in Griechenland und auf den Inseln des griechischen Archipels festgestellt. Die Erkrankung scheint also im ganzen Mittelmeerbecken endemisch zu sein. Als Überträger der Parasiten werden die Flöhe der Hunde angeschuldigt, in deren Leibe auch tatsächlich alle Entwicklungsformen der Parasiten nachgewiesen werden konnten.

Klinisch sind die Erkrankungen gekennzeichnet durch anaemisches Aussehen, remittierendes Fieber und einen großen Milztumor, der bis zur Symphyse herabreichen kann. Das Fieber zeichnet sich durch besondere Unregelmäßigkeiten aus. Als sekundäre Symptome kommen Magen-Darmstörungen, Haut- und Nasenblutungen, schließlich Kachexie und Ödeme vor. — Das Blutbild ist nicht charakteristisch und nicht gleichartig. Zumeist

*) Siehe Referate in den Fol. haemat., Bd. X, H. 4 und Bd. XII, H. 2.

besteht eine Anaemie mittleren Grades mit Oligozythaemie, gewöhnlich deutlich stärkerer Oligochromaemie, also mit herabgesetztem Färbeindex; Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie kommen vor, Erythroblasten fehlen oder sind doch selten. Die Leukozytenzahl ist teils herabgesetzt, teils normal, teils erhöht; es finden sich nur vereinzelt Myelozyten, Eosinophile und Mastzellen sind spärlich, das Verhältnis zwischen Neutrophilen und Lymphozyten wechselt; einmal sind diese, einmal jene in der Überzahl.

So schwankt das Bild der Erkrankung nach den besonders eingehenden Mitteilungen von Jemma, Cristina und Cannata. Die Diagnose der Erkrankung kann nicht nach dem klinisch-haematologischen Bilde gemacht, sondern ausschließlich durch die Probepunktion der Milz sichergestellt werden. Im Milzsafte sind die Parasiten leicht nachzuweisen, während sie im Blute eben so konstant fehlen. Gefunden werden sie auch in Leber, Knochenmark und im lymphatischen Apparate. — In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich die Erkrankung im 2.—3. Lebensjahre, doch kommt sie auch noch viel später, aber nur ganz ausnahmsweise bei Erwachsenen vor. — Ihre Prognose ist letal. Die bisherigen Behandlungsversuche mit verschiedenen Arsenpräparaten und Röntgenstrahlen blieben bis auf vorübergehende leichte Besserungen erfolglos.

*

Damit ist aber nun im wesentlichen unser Interesse für Anaemien des Kindesalters erschöpft: denn alles sonst noch Vorkommende ist entweder noch völlig unklar, oder es handelt sich um Erkrankungen, die auch im späteren Lebensalter beobachtet werden und die bei ihrem Auftreten im frühen Kindesalter nur die etwas lebhaftere Reaktion des Markgewebes auf die einwirkenden Schädlichkeiten, das leicht erfolgende Auftreten von einzelnen oder mäßig zahlreichen Myelozyten und von Normoblasten und in schweren Fällen eben auch von vergrößerten Erythroblastentypen sowie weiterhin das den normalen Verhältnissen des kindlichen Blutes entsprechende Vorwiegen der Lymphozyten im Leukozytenbilde vor den entsprechenden Befunden beim erwachsenen Menschen voraus haben.

7. Fehlen von echter Chlorose und Perniziosa im frühen Kindesalter.

Es interessiert uns eigentlich jetzt mehr als das Positive einiges Negative, dessen ich bisher nur andeutungsweise Erwähnung tat.

Da ist zunächst die Tatsache hervorzuheben, daß eine echte Chlorose im frühen Kindesalter und auch im späteren bis über das 10. Jahr hinaus nicht, bezw. nur in der Vorstellung jener Autoren existiert, welche nicht kritisch genug mit ihrer Namengebung vorgehen. Das ist eigentlich bei der Bedeutungslosigkeit des Sexualapparates in dieser Zeit des Kindesalters ganz selbstverständlich. Es gibt allerdings Chloranaemien, welche morphologisch etwa dem Bilde einer Chlorose entsprechen können; aber diese haben in Bezug auf ihre Bedeutung und ihr Wesen nicht die mindeste Verwandtschaft mit der wahren Bleichsucht. Ich werde Ihnen dann zum Abschluß der ganzen Lehre von den Anaemien noch einen solchen Fall skizzieren. Auch die Behauptung von Japha*), daß sich die Entstehung der Chlorose oft bis ins frühe Kindesalter zurück verfolgen läßt, kann nur als berechtigt anerkannt werden, wenn man unter diesem Alter jenes von 12—14 Jahren versteht und dabei auch das «oft» noch wegstreicht oder durch «ausnahmsweise» ersetzt.

Der zweite Umstand, der von Belang zu sein scheint, ist der, daß in den ersten 10 Lebensjahren eine echte perniziöse Anaemie nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Allerdings liegt eine ganze Reihe von Berichten über perniziöse Anaemie im frühen Kindesalter vor und es ist ja möglich, daß sich unter ihnen wirklich eine echte Perniziosa befunden hat — aber erwiesen ist das durch die mitgeteilten Krankheitsgeschichten und Befunde nicht. Und insolange nicht haematologisch vollkommen sichere und einwandfreie Beobachtungen vorliegen, müssen wir die Frage als offen erklären. Klinisch würde am ehesten der von Escherich**) bei einem im Beginne des fünften Lebensjahres stehenden Kinde beschriebene Fall als Perniziosa angesprochen werden können — aber es fehlt die Sektion, und da Drüsenschwellungen bis zu Kirschengröße bestanden haben, müssen wir den Zweifeln die Oberhand lassen. Neuerlich hat Koch***) wieder einen Fall veröffentlicht, welcher seiner Anschauung nach den ersten Fall von sicherer Perniziosa im frühen Kindesalter darstellt; wenn man aber dem Falle kritisch etwas näher zu Leibe geht, bleibt nur das eine sicher an ihm, daß er keine wirkliche Perniziosa in unserem Sinne war.

*

*) Handbuch der Kinderheilkunde v. Pfaundler u. Schloßmann, I. Bd., 2. Hälfte.
**) Wiener klin. Wochenschr., 1892.
***) Jahrbuch f. Kinderheilkd., Bd. 75, 1910.

8. Morphologische Charaktere der nach dem dritten Lebensjahre entstehenden Anaemien.

Ist das Kind einmal über das dritte Lebensjahr hinaus, so schwindet auch die Eigenart der anaemischen Befunde immer mehr und mehr und die Polymorphie der Blutbilder ist auch bei sehr schweren Erkrankungen nicht entfernt mehr so ausgebildet wie in den ersten zwei Jahren; wir haben jetzt schon annähernd jene Bilder zu erwarten, welche auch ein Erwachsener unter den gegebenen Verhältnissen aufweisen würde, wenn wir hiebei immer die dem Alter entsprechenden Abweichungen im Normal-Blutbilde berücksichtigen.

a) «Schulanaemien.»

Aber auch in diesen späteren Jahren gibt es, trotzdem die Vielgestaltigkeit der Blutbilder wegfällt, noch immer anaemische Zustände, welche der klinischen Beurteilung und Deutung die größten Schwierigkeiten bereiten. Ich spreche nicht von den sogenannten «Schulanaemien», welche in den Lehrbüchern der Kinderheilkunde eine große Rolle zu spielen pflegen; denn eine Anaemie, welche mit dem Schulbesuch irgendwie zusammenhängen würde, gibt es nicht. Entweder liegen wirkliche Anaemien auf vollkommen anderer Basis vor, oder aber es handelt sich, und das scheint das gewöhnliche zu sein, um vasomotorisch bedingte Scheinanaemien bei nervösen Kindern, die zumeist tatsächlich ein allzu zimmerhockendes Dasein führen.

b) Genetisch unklare Chloranaemien.

Ich denke vielmehr, wenn ich von solchen Zuständen spreche, vor allem an einen kleinen, mir seit 7 Jahren treu anhängenden Patienten, der unter den denkbar besten äußeren Verhältnissen lebt und bei dem eine konstante und recht beträchtliche Chloranaemie mindestens seit dem 4. Lebensjahre besteht, trotz aller Sorgfalt in der Pflege und aller therapeutischen Versuche, ihrer Herr zu werden. Außer dem chloranaemischen Blutbefunde kann ich nur einen ausgesprochenen Lymphatismus nachweisen, und Escherich, mit dem ich den Kranken vor 7 und 6 Jahren zusammen sah, konnte ebenfalls zu keinem anderen Urteile kommen. Es muß aber doch etwas Besonderes nebenher im Spiele sein: denn die große Zahl lymphatischer Kinder, die ich im Laufe der Zeit gesehen und untersucht habe, wies nie irgend eine nennenswerte Anaemie auf, wenn auch im Blute die Lymphozyten eine im Verhältnis zum Alter der Kinder ganz zweifellos abnorm große Rolle spielen.

Unseren kleinen Kranken, Jakob W., sah ich zum ersten Male am 26-V-1905 über Veranlassung Escherichs: er war damals $4\frac{1}{2}$ Jahre alt.

An die Entstehungsgeschichte seiner Anaemie kann ich mich nicht genau erinnern und ich habe auch keine genügend ausführlichen Notizen. Ich

weiß nur, daß das Kind seit den ersten Lebensjahren an Neigung zu Durchfällen litt und auch in den folgenden Jahren bis jetzt noch leidet, und daß zeitweilig der Stuhlbefund das Bild einer Enteritis follicularis aufwies. Dieser Beschwerden wegen wurde das Kind einmal auch zu Escherich gebracht, und dieser ersuchte mich um eine Blutuntersuchung und eine gemeinsame Besprechung.

Klinisch war das Kind für sein Alter gut entwickelt und gut genährt. Aber es bestand eine auf den ersten Blick auffallende, sehr deutliche Anaemie der Haut und sämtlicher Schleimhäute mit einem spurweise fahlgelblichen Stich. Der Schädel ist vielleicht etwas groß; sonst aber keinerlei Zeichen von Rachitis. Es bestand eine sehr bedeutende Hypertrophie der Tonsillen, die auch jetzt noch besteht, und es fand sich eine deutliche Schwellung der Milz, deren Pol bei tiefer Atmung 1—1½ Querfinger unter dem Rippenbogen hervorkam. Außerdem sind überall, besonders inframaxillar, supraklavikular und axillar multiple, aber ganz minimale, kaum hanfkorngroße Drüschen zu tasten. Die Leber ist ebenfalls etwas vergrößert, ihr unterer Rand steht etwa 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Knochensystem nicht druckschmerzhaft. Der übrige Befund völlig normal. Keinerlei Blutungen, keine Darmparasiten.

Im Blute fand ich am 25-V-1905: R. = 4.851.000, Hb. (Fl.-M.) = 51%, FJ. also = 0.53; W. = 6430, davon sind: Pol. Neutr. = 28.85%, Eos. = 0.85%, Mz. = 0.70%, Plz. = 1.20%, Gr. E. = 9.15% und Ly. = 59.25% = 3810 im mm³. — Im Trockenpräparate das gleiche Bild wie bei einer Chloranaemie des Erwachsenen, ohne jede Besonderheit, welche nicht schon durch die Zahlen ausgedrückt wäre. Keine Erythroblasten; Blutplättchen etwas zahlreicher.

Ich weiß mich noch zu erinnern, daß ich damals die Hypothese aussprach, es könne sich bei der zweifellos lymphatischen Konstitution des Kleinen nicht nur um eine wohl sichere Follikelhyperplasie in der Darmschleimhaut und in der Milz, sondern vielleicht auch um eine pathologische, gehäufte Lymphfollikelbildung im Knochenmarke handeln, und daß ich Arsen und einen Versuch mit Röntgen vorschlug. Zu dem letzeren aber kam es nicht; Arsen und Eisen erwiesen sich bei wiederholter Anwendung in verschiedenster Form als vollkommen wirkungslos. Die Darmerscheinungen gingen unter sorgfältiger Behandlung zurück, um aber gelegentlich immer wieder für einige Zeit auf den Plan zu treten.

Zweite Untersuchung am 25-XI-1905: Klinisch ziemlich unveränderter Befund. Im Blute:

R. = 4,730.000. Hb. (Sahli. corr.) = 55%, FJ. = 0.58; W. = 9400, davon: Pol. Neutr. + Eos. = 52.42%, Neutr. Myel. = 0.12%, Mz. = 0.59%, Plz. = 0.47%, Gr. E. = 5.22% und Ly. = 41.18% = 3870 im mm³. — Es schien also, als ob eine Besserung, wenigstens des Leukozytenbildes im Gange sei. Das Kind ging den ganzen Winter über an die Riviera.

Dritte Untersuchung am 8-V-1906. Die Milz ist entschieden etwas kleiner; bei Rückenlage ist sie nicht zu tasten, bei rechter Schräglage ist der Pol unter dem Rippenbogen respiratorisch gerade noch erreichbar. Leber unverändert; nur in den Axillen minimale Drüsen zu tasten, sonst nichts Abnormes. Im Blute:

R. = 4,696.000, Hb. (Sahli. corr.) = 60%, F.J. = 0.64; W. = 8550, davon: Pol. Neutr. = 43.95%, Eos. = 0.65%, Mz. = 1.50%, Plz. = 0.40%, Gr. E. = 8.70% und Ly. = 44.80% = 3830 im mm³.

Jetzt sah ich den Kranken nicht bis zum 9-X-1908. Er war unter der übermäßig sorgfältigen Pflege seiner ängstlichen Mutter auffällig fettreich geworden, ist aber wachsbleich. Immer wiederkehrende Neigung zu Durchfällen, sonst keine Krankheitserscheinungen. Milz 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, die Drüsen winzig wie das letztemal. Der Blutbefund wies eine entschiedene Steigerung der Anaemie auf:

R. = 4,002.000, Hb. (Sahli corr.) = 45%, F.J. also = 0.56; W. = 8000, darunter: 47.63% Ly. = 3800 im mm³ und 9.75% Gr. E. = 780 im mm³. Sonst nichts von Belang, einzelne Plasmazellen; ein Normoblast. — Ich empfahl den Gebrauch von Ferroplasma, das aber im folgenden Winter, der wieder an der Riviera verbracht ward, nur ganz unregelmäßig und in geringer Menge genommen wurde, da das Kind die Kapseln nicht schlucken mochte.

Nächste (fünfte) Untersuchung am 20-XI-1909. — Der Knabe, jetzt 9 Jahre alt, ist stark gewachsen, sieht fett und pastös aus, dabei aber deutlich blaß. Mandeln noch immer sehr groß, am Halse aber keine Drüsenschwellungen. Am Herzen kein Geräusch. Keine Knochenschmerzen. Milz mit breitem Pole inspiratorisch 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Genitale für das Alter entschieden auffällig klein. Im Blute eine entschiedene Zunahme der Erythrozyten und des Haemoglobins, dazu eine deutliche Eosinophilie, die bisher nie bestand.

R. = 5,418.000, Hb. (Sahli corr.) = 57%, F.J. = 0.53; W. = 7800, darunter: 45.14% Ly. = 3510 und 8.29% Gr. E. = 640 im mm³; außerdem 7.43% Eos. = 580 im mm³. Ich empfahl wieder Ferroplasma, diesmal in Tablettenform.

Am 7-XI-1910 sah ich den Kranken zum sechsten Male. — Das Kind, 10 Jahre alt, ist weiter beträchtlich gewachsen, etwas weniger pastös und auch nicht mehr so auffällig gelblich wie früher, sondern einfach blaß. Wieder zeitweilig Durchfälle. Keine Drüsenschwellungen. Gefäßsystem nicht abnorm klein, der Puls des Aortenbogens in der Drosselgrube tastbar. Wie früher kein Herzgeräusch. Die Milz ist beim Inspirium mit sehr breitem Pole einen Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Leber unverändert, Genitale auffällig klein. — Im Blute:

R. = 5,014.000, Hb. (Sahli corr.) = 58%, F.J. = 0.58; W. = 7700, darunter: Pol. Neutr. = 35.32% = 2710 im mm³, Eos. = 2.17% = 170 im mm³, Mz. = 1.01%, Plz. = 0.43%, Gr. E. = 13.60% = 1040 im mm³ sowie Ly. = 47.47% = 3650 im mm³. — Morphologisch das gleiche Bild wie bei her ersten Untersuchung: uncharakteristische Chloranaemie mit mäßigen Größenunterschieden, geringer Poikilozytose, hie und da geringer Polychromasie. Keine Erythroblasten. Blutplättchen etwas vermehrt.

Zum letzten Male sah ich den kleinen Patienten am 24-XI-1911. Er ist ordentlich gewachsen und kräftig, sonst ist aber das ganze Bild völlig unverändert — einschließlich Milzschwellung und Genitalhypoplasie. Im Blute fand ich diesmal:

R. = 5,312.000, Hb. (Sahli corr.) = 60—61%, FJ. = 0.57; W. = 6300, davon sind: Pol. Neutr. = 40.72% = 2580 im mm³, Eos. = 0.88%, Mz. = 0.53%, Gr. E. = 10.17% = 640 im mm³ und Ly. = 47.70% = 3020 im mm³. — Im ganzen unverändertes Blutbild. Die Leukozytenverhältnisse sind, obwohl der Kleine jetzt 11 Jahre zählt, noch immer wie bei einem 1—2-jährigen Kinde.

Es sind also 6½ Jahre zwischen der ersten und der letzten Untersuchung verstrichen. Die Anaemie besteht trotz der allersorgfältigsten Pflege und allseitiger medikamentöser Behandlung in unverändertem Grade fort und die absolute Zahl der Lymphozyten hat sich nicht von der Stelle gerührt; sie ist vielmehr absolut konstant geblieben bei allen Untersuchungen. — Gewiß könnte jemand, der den Fall nicht durch längere Zeit beobachtet oder die Beobachtungsergebnisse nicht kennt, bei Betrachtung des Blutbildes auf den Gedanken einer «Chlorose» kommen, denn morphologisch ist ja das Blutbild von dem der Chlorose nicht zu trennen. Wer aber den ganzen Verlauf verfolgt, muß diese Diagnose als einen bloßen, und zwar unrichtigen Verlegenheitsnamen unbedingt von sich weisen und bekennen, daß eben eine sichere Erklärung für dieses Krankheitsbild nicht zu geben ist. Und ich glaube, es ist angemessener, dies zu bekennen, als sich durch eine Scheindiagnose aus der Klemme zu helfen und durch sie falsche Hoffnungen in den Eltern des Kindes zu erwecken. Was weiter aus ihm werden wird, kann uns nur die Zukunft lehren; es wäre müßig, darüber Erwägungen ohne irgend eine Grundlage anzustellen.

Ich habe den Fall nur mitgeteilt, um ihn zu einer allgemeineren Kenntnis zu bringen; vielleicht sind solche Dinge gar nicht so übermäßig selten und vielleicht sind *sie* es, welche die immer wiederkehrende Diagnose von «Chlorose im Kindesalter» verschulden. Warten wir also bei unserem Kranken mit Geduld und Zuversicht die weitere Entwicklung, namentlich während der Pubertätsperiode, ab; vielleicht wird schließlich doch die Anaemie noch spontan zur Rückbildung kommen.

Damit schließe ich jetzt die Besprechung der Anaemien des Kindesalters und der anaemischen Zustände überhaupt ab.

Erythrozytosen und Erythraemie.

47. Vorlesung.

(Polyzythaemie und Plethora. — Erythrozytose und Erythraemie.

Wir haben uns jetzt, meine Herren, lange Zeit hindurch ausschließlich mit verschlechterter Blutmischung und öfters anscheinend auch mit Verminderung der Blutmenge zu befassen gehabt — jetzt wollen wir uns, um die krankhaften Vorgänge im Bereiche des Erythrozyten-Apparates abzuschließen, auch noch mit dem gegensätzlichen Zustande beschäftigen, welcher durch eine über das physiologische Maß hinausgehende Zahl von roten Blutkörperchen in der Raumeinheit des Blutes und in den meisten Fällen zugleich durch eine sichere Vermehrung der gesamten Blutmasse gekennzeichnet ist.

Nomenklatur.

In Bezugnahme auf den ersterwähnten Befund werden solche Zustände als Polycythaemia rubra oder kurz als Polyzythaemie (auch Polyglobulie) bezeichnet oder neuerdings auch wohl nach einem von Senator*) aufgenommenen Vorschlage Zaudys**) als «Erythrozytose». Der letztgebrauchte Name ist wieder aus einer sinngemäßen Umgestaltung des schon früher von mir***) für eine bestimmte Gruppe hiehergehöriger eigenartiger Krankheitsbilder gewählten Namens «Erythraemie» hervorgegangen, indem die

*) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 60, H. 5 u. 6.
**) 78. Vers. Deutscher Naturforscher u. Ärzte, Stuttgart, 1906.
***) Wiener klin. Wochenschr., 1904, Nr. 6 und 7.

Bezeichnung Erythrozytose dem Namen Erythraemie im gleichen Sinne gegenübergestellt wird, wie wir das in Bezug auf den Leukozytenapparat mit den Namen Leukozytose und Leukaemie zu tun gewohnt sind.

In Berücksichtigung des wiederholt auch anatomisch sichergestellten Befundes einer offenbaren Vermehrung der Gesamtblutmenge spricht man auch unter Wiederbelebung alter medizinischer Vorstellungen von einer Plethora und differenziert diese, wenn es sich um eine Zunahme des Plasmas ohne Vermehrung oder sogar bei gleichzeitiger Verminderung der Erythrozytenzahl handelt, als Plethora serosa und im anderen Falle, wenn mit der Gesamtblutmasse zugleich auch die relative und absolute Menge der Erythrozyten zugenommen hat, als Plethora vera.

Erythrozytosen.

Wir müssen uns zunächst vergegenwärtigen, unter welchen Verhältnissen hiehergehörige Befunde vorkommen und welche Bedeutung sie besitzen. Dabei wollen wir in erster Linie den Begriff der Polyzythaemie oder Erythrozytose vornehmen und sehen, unter welchen Bedingungen eine diesem Begriffe entsprechende Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit des kreisenden Blutes zustande kommen kann.

Das kann nun schon unter physiologischen Verhältnissen geschehen, und auch unter diesen kann es sich entweder um eine nur relative Vermehrung der Erythrozyten in der Raumeinheit ohne absolute Zunahme ihrer Zahl in der Gesamtblutmenge handeln, wenn eine Oligoplasmie, eine Bluteindickung besteht; oder aber um eine absolute Erythrozytenvermehrung, welche sogar ohne Steigerung ihres Zahlenwertes im mm^3 dann bestehen kann, wenn eine Plethora serosa, eine Polyplasmie vorliegt. Gewöhnlich aber ist eine solche Dissoziation nicht vorhanden, und dann bedeutet eine Vermehrung der Erythrozyten in der Raumeinheit zugleich auch eine absolute Vermehrung in der Gesamtblutmasse, da diese entweder normal ist oder ebenfalls zugenommen hat.

1. Bluteindickung.

Eine Bluteindickung kann physiologischermaßen durch ungewöhnlich große Flüssigkeitsverluste hervorgebracht

werden, insbesondere durch starken Schweiß bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr. — Unter krankhaften Verhältnissen entsteht sie entweder durch den gleichen Vorgang oder durch profuse Durchfälle oder endlich infolge ganz enormer Flüssigkeitsausscheidung durch den Harn bei relativ zu geringer Einfuhr, also etwa, um allbekannte Beispiele zu wählen, durch Choleradiarrhöen oder durch übermäßige Harnausscheidung bei Diabetes insipidus, ausnahmsweise auch bei Zuckerkranken. Gerade bei den letzteren Erkrankungen aber bildet der Organismus wohl regelmäßig selbsttätig einen Regulator, indem er die Flüssigkeitsausfuhr eben nach Möglichkeit der Flüssigkeitseinfuhr anzupassen bestrebt ist; denn es ist eines seiner unabweislichsten Bedürfnisse, den Füllungszustand seines Blutgefäßsystemes im Gleichgewichte, also innerhalb sehr enger Grenzen konstant zu erhalten. Infolgedessen sind auch die angeführten physiologischen und pathologischen Zustände von Bluteindickung immer nur kurzdauernde, flüchtige und werden bei der ersten Gelegenheit durch Flüssigkeitsaufnahme aus den Geweben und von außen her wieder ausgeglichen. — Experimentell hat man derartige Veränderungen durch Adrenalin- oder Pituitrininjektionen zu erzeugen vermocht, da hiebei infolge andauernder Gefäßkontraktion ein Teil des Blutplasmas aus den Gefäßen in die umgebenden Lymphbahnen förmlich ausgepreßt wird.

2. Dauernde Erythrozytenvermehrung bei normaler oder gesteigerter Blutmenge.

Dem gegenüber gibt es aber viel häufiger dauernde Zustände einer Erythrozytenvermehrung, die wiederum teils ohne merkliche und nachweisbare Vermehrung der Gesamtblutmenge, teils mit einer solchen einhergehen. Soll eine dauernde Plethora zur Entstehung gelangen, so ist ihre Grundlage und Grundbedingung eine ganz allmähliche Anpassung des Organismus an sie, eine systematische Erweiterung der gesamten Gefäßbahn in der Art, daß eben dann die vermehrte Menge des Blutes den der Gefäßweite entsprechenden Gleichgewichtzustand darstellt. Etwas Derartiges kann also nicht auf einmal oder in kurzer Zeit entstehen, sondern setzt eine jahrelange und allmähliche Entwicklung voraus.

Es ist aber auf der anderen Seite natürlich, daß eine aus irgend einem Grunde erfolgende und andauernde Vermehrung der Erythrozyten schließlich bei einem sonst gesunden Organismus zu dieser Vermehrung der Gesamtblutmasse und somit zu einer allgemeinen Erweiterung der Gefäßbahn führen

muß. Denn ebenso, wie der Organismus das Bedürfnis nach einer ganz bestimmten Mittelfüllung des Gefäßsystemes besitzt, so ist es ihm auch Bedürfnis, eine bestimmte Menge von Blutplasma zur Aufrechterhaltung der diesem zukommenden Funktionen zu besitzen. Nimmt also die Erythrozytenzahl in der Raumeinheit so bedeutend zu, daß die physiologische Menge von Blutplasma im Gefäßsysteme nicht mehr Platz findet, so wird zwar zunächst seine Menge durch Diffusion verringert werden; aber das nächste Ausgleichungsbestreben des Körpers wird es ein, das Gefäßsystem so zu gestalten, daß doch auch noch die notwendige Plasmamenge in ihm Raum findet. Und geht die Erythrozytenvermehrung weiter, so wird auch die Erweiterung der Gefäßbahn fortschreiten müssen. — Allerdings geht das nicht so weit, daß auch das gegenseitige Verhältnis zwischen Erythrozyten und Blutplasma in der Raumeinheit des kreisenden Blutes aufrecht erhalten wird; das lehrt uns die Erfahrung am Krankenbette unter den verschiedensten Verhältnissen, welche dartut, daß in den Fällen von dauernder Erythrozytenvermehrung eben eine r e l a t i v e Polyzythaemie, das heißt zugleich eine relative Oligoplasmie bei absoluter Normoplasmie besteht.

Leider sind auch heute die Methoden der Blutmengenbestimmung noch immer so unvollkommen und in ihrer Anwendung am Lebenden so unverläßlich und schwierig, daß wir zumeist auf den Eindruck und auf die Schätzung angewiesen sind und klinisch nur aus einzelnen Erscheinungen am Gefäßsysteme auf eine Vermehrung der Gesamtblutmasse schließen können. Erst anatomisch läßt sich diese Vermehrung in vollkommen objektiver Weise feststellen, indem dann die strotzende Füllung des ganzen Gefäßsystemes gegenüber den sonst gewohnten Bildern sinnfällig zu Tage tritt. Die Schwierigkeit dieser Beurteilung während des Lebens ist auch der Grund gewesen, warum die in der älteren Medizin sich eines großen Ansehens erfreuende Lehre von der Vollblütigkeit, vom «plethorischen Habitus», durch Jahrzehnte lang ganz in Mißkredit kam. Man hörte kaum mehr etwas davon, und die früher so viel geübte Gepflogenheit des Aderlassens und Schröpfens kam so in Vergessenheit, daß es in der Generation von Ärzten, welcher ich angehöre, kaum jemanden gab, der einen Aderlaß gemacht oder nur gesehen hätte. Erst in den letzten 10—15 Jahren hat sich hierin eine Wendung zum Alten

zurück vollzogen und heute sind wir wieder so weit, über unsere Vorfahren nicht mehr mit Geringschätzung die Nase zu rümpfen, wenn wir gleich hervorheben müssen, daß dazumal, in der guten alten Zeit, auf die Lehre der Plethora manches gesündigt und daß mit dem Schröpfen und dem Aderlassen des Guten etwas gar zu viel getan wurde.

a) Färbung der Haut und der Schleimhäute dabei.

Von klinisch sinnfälligen Zeichen für eine Plethora gibt es eigentlich nur ein einziges: die abnorm starke Blutfülle der einer Besichtigung zugänglichen Gefäßbezirke und deren Erweiterung.

Diese Beurteilung ist aber bei mangelnder Erfahrung durchaus keine so einfache Sache, da gerade in den der Außenwelt und ihren Einflüssen preisgegebenen Gefäßbezirken gar zu leicht umschriebene Gefäßerweiterungen mit starker Blutfüllung zustande kommen, welche mit einer wahren Plethora nichts zu tun haben. Denken Sie nur an die massenhaften Gefäßerweiterungen im Gesichte so vieler Menschen, welche berufsmäßig ihr Leben lang den Einwirkungen von Wind und Wetter, Hitze und Kälte ausgesetzt sind, ganz abgesehen von der begünstigenden Mitwirkung des Alkohols oder lokaler Entzündungsprozesse (Akne, Konjunktivitis, Blepharitis). Die Gefäßweite und die Blutfüllung in der Haut und den freiliegenden Schleimhäuten wird eben vielfach direkt von diesen Einwirkungen der Außenwelt bestimmt, wie wir das bei Besprechung der Anaemien bereits an verschiedenen Stellen hervorheben mußten.

Trotzdem gelingt es schon bei einiger Übung und Berücksichtigung der genannten Fehlerquellen auch auf diesem Wege, wenigstens mit einer großen Wahrscheinlichkeit ein richtiges Urteil zu fällen und dann manchmal auf den ersten Blick eine Diagnose zu stellen, zu welcher vorher gewissenhafte und erfahrene Ärzte, denen nur eben diese diagnostische Bahn nicht geläufig ist, nicht zu gelangen vermochten. Die Erscheinung, welche sich uns dabei aufdrängt, beruht einerseits auf der abnormen Farbstärke des Blutes, andererseits auf der allgemeinen Erweiterung kleinster Gefäßchen und endlich auf der Mitwirkung der deckenden Haut oder Schleimhaut als trüben Mediums. So kommt eine eigenartige Färbung zustande, welche man leider anfänglich als «Zyanose» bezeichnet hat und jetzt gewohnheitsmäßig weiter bezeichnet,

welche aber wohl besser als «Erythrose» oder als «Rubor» benannt werden sollte, wie es Senator*) tut, und welche, abgesehen von ihrer auffälligen Stärke, auch durch eine die Mitte zwischen der kongestiven Rötung bei normaler Blutbeschaffenheit und einer wirklichen Zyanose infolge mangelhaften Sauerstoffgehaltes des Venenblutes darstellende Tönung gekennzeichnet wird.

Dieser eigenartige Farbenton kann undeutlich sein, solange das sichtbare Gefäßgebiet sich im Gleichgewichtzustande befindet; aber auch in solchen Fällen wird sie selbst dem Unerfahrenen deutlich, wenn es gelingt, auf psychischem Wege eine Vasoparalyse, ein «Erröten» herbeizuführen. Das wird Ihnen ja regelmäßig leicht gelingen, zumeist schon durch eine harmlose Anspielung auf die Ähnlichkeit der Hautfarbe mit jener eines Potators oder dgl. Mit dem Einschießen des Blutes in die erschlafften Gefäße tritt auf einmal der eigenartige, beinahe düster-purpurrote Farbenton der Haut und der Schleimhäute in seiner vollen Pracht in Erscheinung, hervorgebracht durch die Farbenwirkung des tief dunkelroten Blutes unter Vermittlung des trüben Mediums der Deckschichte. An den Lippen, im Gesichte und an den Ohren hat die Färbung wirklich einen merklichen Stich ins Bläuliche, der aber doch heller ist als bei der echten Zyanose; in viel reinerem, sattem Rot aber tritt sie zu Tage im Bereiche der Schleimhaut der Konjunktiva und der Schleimhaut des harten und des weichen Gaumens und insbesondere an der Zunge, wo die Gefäße eben nur von der dünnen, besser durchsichtigen Epithelschichte gedeckt werden. Gerade der Zusammenhalt zwischen der Färbung der Haut und der Beschaffenheit dieser Schleimhautbezirke mit ihren ganz gleichmäßig und ungemein deutlich erweitert sichtbaren kleinsten Gefäßen gibt ein charakteristisches Gesamtbild, das der Erfahrene leicht aus allen anderen Arten von Rötung und lokaler Gefäßerweiterung herauskennt. — Und gelingt es ihm auch nicht, aus der Besichtigung allein volle Klarheit zu gewinnen, so ist doch damit der Verdacht erweckt und der weitere Weg zur sicheren Diagnostik vorgezeichnet, welcher eben in erster Linie zu einer Blutuntersuchung, d. h. wenigstens zu einer Zählung der Erythrozyten und einer Haemoglobinbestimmung führt.

---

*) Polyzythaemie und Plethora, Berlin, Hirschwald, 1911.

Auch die Blutuntersuchung muß sich aber vor der Fehlerquelle, die durch bloße lokale Gefäßerweiterung mit folgender Strömungsverlangsamung und Steigerung der Erythrozytenzahl gegeben sein kann, zu schützen wissen. Man wird sich also im Falle eines Zweifels zu einer Blutuntersuchung aus verschiedenen Gefäßbezirken verstehen müssen, wie ich das schon im Jahre 1902 bei dem ersten meiner auf der Klinik Neusser mit Bewußtsein beobachteten Fälle getan habe: nicht nur aus dem Ohrläppchen, sondern in diesem Falle auch aus dem Finger, selbst aus einer Zehe. Auf solche Art ist dann die Beurteilung vollkommen einwandfrei.

b) Vorkommen.

Eine wahre Polyzythaemie oder Erythrozytose bei normaler Plasmamenge kommt nun ebenfalls sowohl unter physiologischen wie unter krankhaften Verhältnissen auf ganz verschiedenen Grundlagen vor, die uns zum Teile bekannt, zum Teile aber bisher noch vollkommen unklar geblieben sind. Für ihre Entstehung können zwei Vorgänge theoretisch verantwortlich gemacht werden: entweder eine andauernd vermehrte Bildung roter Blutkörperchen, oder aber ein andauernd herabgesetzter Abbau dieser Elemente. Der letztere Vorgang ist in praxi äußerst schwer zu beurteilen und die verschiedenen, später anzuführenden morphologischen Befunde sowohl im kreisenden Blute als in den Blutbildungstätten sprechen wohl in dem Sinne, daß regelmäßig der ersterwähnte Vorgang die Ursache einer bestehenden Dauerpolyzythaemie darstellt.

In einem Falle allerdings ist der polyzythaemische Organismus selber vollkommen unschuldig an dem Zustande, nämlich bei der Polyzythaemie der Neugeborenen, welche auf einer Zuviel-Zufuhr von Blut in den Körper des Neugeborenen durch den Plazentarkreislauf, insbesondere bei länger hinausgeschobener Abnabelung beruht. Dieser Zustand gehört aber eigentlich auch nicht mehr hieher, sondern noch zu den Eindickungs-Polyzythaemien, weil er erst in dem Augenblicke zustande kommt, da sich der junge Organismus des Zuviel an Blutmasse in kurzem Wege dadurch zu entledigen sucht, daß er eine Abgabe von Plasma an die Gewebe durchführt. Und diese Erythrozytenvermehrung gehört auch noch unter die vorübergehenden, da der Absaugung des überschüssigen Plasmas durch die Gewebe sehr bald ein beschleunigter Abbau der überschüssigen Erythrozyten folgt, so

daß in vielen Fällen unter Auftreten eines allgemeinen Ikterus in wenigen Tagen die normale Zahl wieder hergestellt ist. Davon war ja schon an anderer Stelle ausführlich die Rede.

Ganz offenkundig liegt weiterhin die Ursache einer Erythrozytenvermehrung in jenen Fällen zu Tage, wo sie im Anschlusse an vorausgegangene anaemische Zustände auftritt, seien diese letzteren nun durch Blutverluste bedingt oder als Bleichsucht gekennzeichnet. Es handelt sich da um ein Über-das-Ziel-Schießen der reparatorischen Bestrebungen des Markgewebes, welches aber praktisch ohne Bedeutung ist und auch klinisch keine Erscheinungen, nicht einmal die eigenartige Färbung hervorbringt, weil es sich dabei regelmäßig um eine einseitige Vermehrung der Erythrozytenzahl bei noch unter der Norm stehenden Haemoglobinwerten handelt. Diese Vorkommnisse haben also eine rein theoretische Bedeutung, ebenso wie jene, welche man künstlich durch wiederholte kleine Aderlässe oder durch wiederholte Injektionen von kleinen Mengen haemolytischer Sera erzeugt hat. — Alles das sind noch vorübergehende Erscheinungen.

Gleichfalls ziemlich klargestellt ist endlich eine weitere physiologische Form der Polyzythaemie, jene, welche beim Aufenthalt in verdünnter Luft und insbesondere im Hochgebirge zustande kommt. Daß es sich hier zunächst offenkundig um vasomotorische Anpassungserscheinungen an die geänderten Bedingungen der geringen Sauerstoffspannung in der Luft handelt, welchen dann zur endgültigen Anpassung eine vermehrte Erythrozytenbildung seitens des Markgewebes folgt, wurde ebenfalls bereits an anderer Stelle ausführlich auseinandergesetzt. — Auch diese Erythrozytose verliert sich als überflüssig, wenn die betreffenden Menschen wieder unter Verhältnisse mit normaler bezw. überhaupt größerer Sauerstoffspannung der Luft gelangen, nach längerer Fortdauer allmählich wieder. — Hervorzuheben wäre hier nur nochmals, daß gleiche Veränderungen wie im Hochgebirge auch künstlich durch Einatmung verdünnter Luft erzeugt werden können und jetzt mit Hilfe der Kuhn'schen Lungensaugmaske*) zu therapeutischen Zwecken auch tatsächlich künstlich erzeugt werden. Auch diese künstliche Erythrozytenvermehrung hält,

*) S. Kuhn, Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 37, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 16 und 35 usw.

wenn es einmal durch genügend lange und wiederholte Anwendung der verdünnten Luft zu einer vermehrten Zellbildung gekommen ist, zwar auch bei der Rückkehr zu normaler Sauerstoffspannung noch durch einige Wochen an, verschwindet aber dann wieder spurlos.

Wesentlich unklarer noch ist die Erythrozytose in jenen zahlreichen Fällen, wo sie bei Kreislaufstörungen mit andauernder Zyanose beobachtet wird. Das Vorkommen solcher Zustände ist lange bekannt und sie können sogar ganz bedeutende Grade erreichen, wie ich mich selbst überzeugt habe. Am häufigsten finden sie sich im Vereine mit der Zyanose angeborener Herzfehler oder schwerer Klappenfehler an der Mitralis und Trikuspidalis.

Ich habe z. B. gezählt bei einem Septumdefekt (1903): R. = 6,483.000 und Hb. (Fl.-M.) = 116%. — Ferner bei einer vermutlichen Transposition der großen Gefäße (1902): R. = 7,538.000. — Weiterhin bei einem dritten Falle, einem jungen Mädchen, das am ehesten auch in dieses Gebiet gehörige Bildungsanomalien aufweisen dürfte und bei einem geradezu negativen Herzbefund eine hochgradige und andauernde echte Zyanose aufweist, die sich bei Vasoparalyse ins Extreme steigert, am 4-II-1907: R. = 5,958.000, und Hb. (Sahli corr.) = 112% (bei 8840 W.), neuerdings aber am 21-VII-1911: R. = 6,573.000 und Hb. (Sahli corr.) sogar fast 150% bei 6440 W. — Endlich bei einem Falle von offenem Ductus Botalli mit riesiger Zyanose der Haut, der Zunge, der sichtbaren Schleimhäute (Juli 1902): R. = 7,685.000, Hb. (Fl.-M.) = 140% bei 5300 W. — Dagegen fand ich bei 2 Fällen mit Mitral- und Trikuspidalaffektion trotz hochgradiger Zyanose nur: R. = 5,658.000, und R. = 6,291.000 (Jänner 1902).

In der Literatur finden sich bei angeborenen Herzfehlern noch wesentlich höhere Erythrozytenzahlen als die hier aus meinen eigenen Beobachtungen mitgeteilten. So berichtet Frommherz*) über eine Erythrozytenzahl von sogar 9.1 Millionen bei einer angeborenen Pulmonalstenose. — Es scheint nach allen Mitteilungen, daß die Mischungszyanose bei gleichem Grade eher zu einer stärkeren Erythrozytose führt als die einfache Stauungszyanose, bei welcher der Befund übrigens auch trotz langer Dauer ein inkonstanter ist — alles Tatsachen, die schon seit langem bekannt sind, aber erst im Zusammenhange mit den neueren Forschungen über die «idiopathische» Polyzythaemie gebührend gewürdigt wurden. Dieser Unterschied zwischen angeborener und später erworbener Zyanose

*) Münchener mediz. Wochenschr., 1903, Nr. 40.

könnte vielleicht auch eine Handhabe zur Erklärung der ganzen Erscheinung bieten, indem man sehr wohl annehmen kann, daß bei angeborenen Herzfehlern eben deswegen die Erythrozytenvermehrung konstant und ausgesprochen ist, weil der Reiz einer minderen Sauerstoffsättigung im arteriellen Blute ein junges und im höchsten Ausmaße reaktionsfähiges Mark trifft, während dieses Gewebe in dem späteren Alter, da die erworbenen Herzfehler zu starker Zyanose zu führen pflegen, nur manchmal und auch da nur in geringerem Ausmaße für derart schwache Reize empfindlich ist und auf sie reagiert. Auf diese Weise kam man auch für die Erythrozytose bei Kreislaufstörungen zu der Auffassung, daß sie durch eine gesteigerte Erythrozytenbildung infolge vermehrten Reizes auf das Markgewebe hervorgebracht sei. Es wurde dementsprechend tatsächlich sowohl bei angeborener als bei erworbener Zyanose infolge von Herzfehlern von verschiedenen Seiten in mehreren Fällen eine «Hyperplasie» des Markgewebes als rotes Mark in den Röhrenknochen festgestellt.

Auf die gleiche Weise wie bei den jetzt besprochenen Herzfehlern, vermittelt durch Erschwerung der äußeren und inneren Atmung, entstehen gelegentlich Erythrozytosen geringen Grades auch bei chronischen Emphysemen, Bronchiektasien, Pneumothorax und schließlich auch jene bei den gasaustauschhindernden Intoxikationen mit Kohlenoxyd und Phosphor.

c) Spielt die Milz für die Entstehung von Erythrozytosen eine Rolle?

Die experimentelle Forschung hat außer der teilweisen Bestätigung mancher bisher angeführten Erfahrungstatsachen auch noch weiteres Beobachtungsmaterial zu Tage gefördert, welches uns dem Hauptgegenstande unserer heutigen Besprechung, der eigenartigen Krankheit «Polyzythaemie» oder «Erythraemie» näherbringt.

In einzelnen Fällen, bei welchen klinisch eine ausgesprochene Polyzythaemie beobachtet worden war, wurden nämlich teils klinische, teils anatomische Befunde erhoben, deren Bedeutung für die Blutveränderung schwer zu begreifen schien. So wurden einige Fälle von sehr chronisch verlaufender Tuberkulose der Milz und von m i r auch zwei Fälle von zirrhotischer Erkrankung der Leber bei gleichzeitig ungewöhnlich großem Milztumor mit typisch entwickelter Polyzythaemie beschrieben. Die Zusammenkettung dieser Krankheitsprozesse mit einer Vermehrung anstatt der sonst bei Tuberkulose und

Zirrhose so häufig beobachteten Verminderung der Erythrozyten hat nach experimenteller Ergründung gedrängt, und es liegen schon jetzt einzelne diesbezüglich nicht belanglose Befunde vor. So zunächst solche betreffend die Tuberkulose. Es hat sich ergeben, daß das Tuberkulin in kleinen Mengen haemolytisch zu wirken vermag und nach den sonst mit der wiederholten Einführung kleinster, haemolytisch wirksamer Serumdosen gemachten Erfahrungen liegt auch die Vermutung nahe, daß die fortwährende Lieferung kleinster Tuberkulinmengen, wie sie durch chronisch-tuberkulöse Organerkrankungen erfolgt, im Organismus zu einer Überkompensation der haemolytisch zugrunde gehenden Erythrozytenmengen und damit zu einem gewissen Grade von Polyzythaemie zu führen vermöge.

d) Milztuberkulose mit Erythrozytose.

Wir wissen also heute, daß zwar bei Milztuberkulose mitunter eine Erythrozytose vorkommt, daß dieses Zusammenvorkommen aber kein konstantes ist. Ich habe selbst inzwischen einschlägige Beobachtungen gemacht. In einem Falle verhalf mir wirklich eine mäßige Zunahme der Erythrozytenzahl als Glied im diagnostischen Gedankengange mit zu der richtigen Diagnose einer Milztuberkulose, welche einige Monate später durch das Auftreten einer tuberkulösen Pleuritis und Peritonitis vor allen Zweifeln gesichert wurde.

Der Kranke, ein 25-jähriger Student der Philosophie, kam von seinem Hausarzte geschickt am 28-X-1908 in meine Ordination.

Er stammte aus tuberkulöser Familie, war aber selbst gesund gewesen, nur hatte er seit einigen Jahren, wahrscheinlich nach Erfrierung, eine langedauernde Zyanose der Hand, die immer beim Herabhängen oder bei Kälteeinwirkung besonders hervortrat und schließlich zu einer Hautatrophie führte. Er erkrankte dann am 5-VII-1908 mit Fieber, Kopfschmerzen, Brechreiz. Der Arzt fand eine linkseitige Spitzendämpfung und eine leichte Milzvergrößerung. Seither bestehen geringes Fieber und Nachtschweiße. Kurzer Aufenthalt in einer Lungenheilanstalt brachte 2 kg Gewichtzunahme und Besserung. Am 22-IX. trat aber unter Frost wieder stärkeres Fieber auf und schweres Krankheitsgefühl. 4 Tage später stechender Schmerz in der linken Achselhöhle und nach mehreren Tagen reibende Perisplenitis; der Milztumor war viel größer geworden. Allmählich besserte sich der Zustand wieder etwas, so daß der Kranke ausgehen konnte.

Ich fand den neuropathischen jungen Mann hochgradig mager, fand auch die geringe Spitzendämpfung links, aber keine Anzeichen einer frischen Erkrankung daselbst, so daß ich diesen Befund für den Ausdruck eines alten Prozesses halten mußte. Herz und Kreislauforgane ohne Veränderung. Im Abdomen beträchtlicher Milztumor, welcher bis über die Mamillarlinie

nach innen und etwa 3 Querfinger unter den Rippenbogen nach abwärts reichte. Tastbares Reiben am Milzpol, hörbares im Bereiche des linken Hypochondriums. Milz derb, scheint etwas uneben zu sein. Die Leber ist ebenfalls etwas vergrößert, auch an einer Stelle schmerzhaft. (Vorübergehend waren auch anamnestisch am rechten Rippenbogen Schmerzen vorhanden gewesen). Drüsenschwellungen weder im Abdomen noch sonstwo zu tasten. Kein Aszites, sonstiger Befund negativ. — Im Blute:

R. = 6,544.000, Hb. über 100%, nicht genauer bestimmt, W. = 7040, mit Pol. Neutr. = 65.30%, Eos. = 2.21%, Gr. E. = 16.09% und Ly. = 16.40%. — Morphologisch keine Besonderheiten.

Die von mir gestellte Diagnose auf Milztuberkulose wurde von dem behandelnden Kollegen zwar anfänglich mit einigem Kopfschütteln aufgenommen, später aber von ihm und auch von Neusser, der zu einem Konsilium berufen wurde, anerkannt. Es wurden Atoxylinjektionen gemacht. Am 10-XII. fand ich den Kranken klinisch unverändert, doch war die Erythrozytenvermehrung geschwunden:

R. = 5,330.000, Hb. (Sahli corr.) = 102%, W. = 5150, darunter: Pol. Neutr. = 57.60%, Eos. = 4.30%, Gr. E. = 20.0% und Ly. = 18.10%. Keine anderen Zellformen. — Die ganz außergewöhnliche Vermehrung der großen einkernigen Leukozyten war also bestehen geblieben.

In der Folgezeit stieg das Fieber unaufhaltsam und Ende Dezember wurde ein kleines linkseitiges Pleuraexsudat nachgewiesen. Als ich den Kranken am 2-1-1909 wieder sah, bestand ein großes Exsudat bis zur Mitte des Interskapularraumes nach aufwärts. Die Milz war nach unten und vorne gedrängt, der innere Rand nahe der Mittellinie, der Pol in Nabelhöhe. Auch über der Leber fand ich jetzt umschriebenes Reiben. Bald darnach trat auch ein peritonitisches Exsudat auf, das unter fortdauerndem hohem Fieber zu sehr bedeutender Größe anwuchs und Schwellungen der unteren Extremitäten und der Lendengegend zur Folge hatte. Auch kam es jetzt wieder allmählich zu aktiven Lungenveränderungen links vorne oberhalb des Herzens und zu leichten Haemoptysen, während das Pleuraexsudat am 3-III., als ich den Kranken zum letzten Male sah, ganz wesentlich zurückgegangen war. Dagegen bestand jetzt auch ein zweifelloses rechtseitiges Pleuraexsudat bis über den Schulterblattwinkel hinauf. Das peritonitische Exsudat war enorm, es bestanden auch stärkere Schmerzen in der Lebergegend. Blut nicht untersucht. Ich kann mich nicht erinnern, ob noch zu einer Punktion geschritten werden mußte, und weiß nur, daß der Kranke in den nächsten Wochen gestorben ist.

Noch bei einem zweiten Falle, einer klinischen Patientin, verwendete ich den relativen Hochstand der Erythrozytenzahl (etwa 5½ Millionen) bei sonst recht schlechtem Allgemeinzustand und subfebril verlaufendem Milztumor für die Diagnose einer Tuberkulose, ich glaube wenigstens mit Recht. Auf der anderen Seite habe ich später auf meiner Abteilung wieder einen Fall beobachtet, bei welchem ich die Diagnose Milz-Leber-Tuberkulose mit allergrößter Wahr-

scheinlichkeit stellen mußte, bei welchem aber eine deutliche Anaemie bestand.

Es ist aber auf der anderen Seite merkwürdig, daß gerade nur bei chronischer Tuberkulose der Milz und nicht bei andersartiger Organlokalisation klinisch ein polyzythaemischer Befund gelegentlich zu erheben war. Man kam also um so mehr zu der Überzeugung, daß da eben die Milz als solche, beziehungsweise eine Änderung ihrer funktionellen Betätigung unter dem Einflusse der in ihr lokalisierten Erkrankung eine Rolle spielen müsse, als auch bei den idiopathischen, will sagen kryptogenetischen Polyzythaemien eine Schwellung der Milz einen zwar nicht konstanten, aber äußerst häufigen Befund darstellt. Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet, verliert auch die zirrhotische Erythrozytenvermehrung in den angeführten Fällen eigener Beobachtung einen Teil ihrer Absonderlichkeit, da es sich auch in diesen Fällen um ungewöhnlich große Milzschwellungen handelte und sonach der gleiche Gedanke einer Störung in der Milzfunktion geltend gemacht werden kann. Allerdings ist gleichfalls noch keine Begründung dafür gefunden worden, warum nur bei einer so verschwindend geringen Zahl von Zirrhosen eine Erythrozytenvermehrung gegenüber der sonst oft bestehenden Anaemie zustande kommt; man muß sich nur mit dem Gedanken behelfen, daß wir eben noch nicht imstande sind, aus dem Grade und der Art der Organveränderung ein Urteil über die Art und den Grad der funktionellen Störung abzugeben, um so weniger, als wir über die Milzfunktionen selbst noch so verzweifelt wenig wissen.

Daß aber die Milz nicht nur im embryonalen Leben, sondern auch später zum myeloiden System innige Beziehungen unterhält, kann gar keinem Zweifel mehr unterliegen. Der gegenseitigen Einflußnahmen und Mitbeteiligungen an Krankheitsprozessen gibt es gar zu viele. Erinnern Sie sich nur an die Banti'sche Krankheit und an die von ihrem Entdecker verfochtene Hypothese, nach welcher die Milz der Ausgangspunkt der anaemisierenden Schädlichkeit sein müsse. Sie brauchen sich jetzt nur — ich sage das rein akademisch — zu denken, daß die gleichen Giftstoffe, welche in starker Konzentration beim Morbus Banti zu einer chronischen Anaemie führen, in anderen Fällen von seiten der erkrankten Milz in einem viel geringeren Ausmaße geliefert werden, so daß die von ihnen hervorgebrachten Schädigungen den Anstoß zu einer Über-

kompensation von seiten des Markgewebes geben, und Sie haben schon eine Brücke zwischen dem Morbus Banti mit seiner Milzschwellung und Anaemie und der «Polyzythaemia megalosplenica». Diese Brücke fügt auch die zirrhotischen Leberveränderungen dem so geschlossenen Kreise ein. Milz und Leber hängen untereinander funktionell zweifellos innig zusammen, und ebenso zweifellos Milz und Markgewebe; warum soll unter diesen Verhältnissen nicht auch die Möglichkeit gegeben sein, daß diese drei Organe durch die gleichen Schädlichkeiten entweder einzeln oder gepaart oder schließlich gemeinsam getroffen werden und auf sie in der ihnen eigenen Art reagieren?

Viele tatsächliche Beobachtungen und theoretische Erwägungen sprechen also dafür, der Milzfunktion eine gewisse Rolle für die Entstehung sonst unklar bleibender Erythrozytenvermehrungen zuzuschreiben. Die Sache müßte aber s o sein, daß nicht eine bestimmte anatomische Veränderung der Milz dazu erforderlich ist, um eine Funktionstörung des Organs in dem angedeuteten Sinne herbeizuführen, sondern derart, daß ganz verschiedene Veränderungen im gleichen Sinne wirksam sein können; einmal eine Tuberkulose, einmal ein chronischer, mit Zirrhose einhergehender Milztumor ohne wenigstens makroskopisch auffällige Charaktere, ein andermal eine geringere oder stärkere Schwellung des Organes, die anscheinend ohne sonstige sie definierende regionäre Begleiterscheinungen auftritt und auch anatomisch nicht als eine spezifische Veränderung gekennzeichnet werden kann. Es ist auch bekannt geworden, daß in einzelnen Fällen die operative Entfernung der Milz vom Organismus mit einer mehr oder minder ausgesprochenen, wenn auch nur vorübergehenden Erythrozytenvermehrung beantwortet wurde, sowohl wenn vorher Anaemie, als wenn normaler Blutstatus vorhanden war.

Das alles sind aber rein theoretische Erwägungen, aus welchen vorläufig noch gar kein weiterer Schluß gezogen werden soll; denn wir werden später sehen, daß trotz dieser verlockenden Gedanken die ursächliche Rolle der Milz gerade bei den vollkommen reinen Fällen von echter Polyzythaemie mit eben so triftigen Gründen angezweifelt werden muß, wie wir hier die Möglichkeit einer solchen Wirksamkeit darzutun bestrebt waren. Vielleicht haben diese Gedanken nur für Ausnahmsfälle eine praktische Bedeutung.

Die Krankheit «Erythraemie».

Wir wenden uns nunmehr nach dieser allgemeinen Einleitung jenem eigenartigen Krankheitsbilde zu, das in seiner reinen Form zuerst von Vaquez[1]) beschrieben worden ist und das seither allerorts eine aufmerksame Würdigung, Beobachtung und Ausgestaltung erfahren hat.

I. Namengebung.

Die Benennung dieses Krankheitsbildes ist eine verschiedene; Vaquez spricht von «Zyanose mit Hyperglobulie oder Polyglobulie», später kam die Bezeichnung «Polyzythaemie mit Milztumor und Zyanose» in Verwendung und ich schlug 1904 vor, die Krankheit als «Erythraemie» zu bezeichnen. Dieser Name wurde später von Hirschfeld, dann von Gordon, von Osler, Herringham, Parkes Weber und Morris angenommen. Senator aber lehnt ihn ab, übernimmt jedoch dabei die aus ihm von Zaudy[2]) abgeleitete und an weniger Voraussetzungen geknüpfte Bezeichnung «Erythrozytose» und führt unsere Erkrankung als «Erythrozytosis megalosplenica» ein. Sonst werden noch die Namen «Polyzythaemia rubra» oder «Polyzythaemia splenomegalica sive myelopathica» gebraucht.[3])

Im Jahre 1904 hat Geisböck[4]) auf das Vorkommen von sehr bedeutender Blutdrucksteigerung bei Fällen von Polyzythaemie ohne Milztumor hingewiesen und hat daraufhin gleich ein neues Krankheitsbild der «Polyzythaemia hypertonica» entwickelt. Ich kann aber nicht umhin, in dieser Trennung einen unberechtigten Vorgang zu sehen; denn die Blutdrucksteigerung ist weder die Folge der Polyzythaemie, noch umgekehrt diese die Folge der Blutdrucksteigerung, sondern die letztere ist wohl nichts anderes, als ein akzidentelles, von dem Zustande des Gefäßsystemes in den aus anderen Gründen von der Polyzythaemie betroffenen Individuen abhängiges Symptom von sekundärer Bedeutung. Es gibt eben Polyzythaemien mit und ohne wesentliche Schwellung der Milz, mit und ohne deutlichen Rubor, mit und ohne Blut-

[1]) C. R. de la soc. de biologie. 1892. 7. V.; Soc. méd. des hôp. 1895. 25. I.
[2]) Münchener med. Wochenschr., 1904.
[3]) Siehe die gesamte Literatur bis 1904 in meiner Arbeit (1904), bis 1908 bei R. Parkes Weber in The Quarterly Journal of Medicine (Okt. 1908), bis 1911 bei Senator in seiner oben zitierten Monographie.
[4]) 21. Kongreß f. innere Medizin, Wiesbaden 1904 u. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 83, 1905.

drucksteigerung, die alle miteinander in ihrer Ätiologie gleich unklar sind und deshalb insolange zusammengefaßt werden müssen, bis etwa Anhaltspunkte für eine ätiologische Trennung in kleinere Einzelgruppen vorliegen.

Wir legen sonach unserer folgenden klinischen Besprechung der Krankheit Erythraemie alle jene Beobachtungen zugrunde, welche an den scheinbar «idiopathischen» Formen von Polyzythaemie gesammelt worden sind, während ich heute bereits die früher von mir mitgeteilten eigenen Fälle von Leberzirrhose und die von Rendu und Widal, von Martin und Lefas und von Cominotti beschriebenen Fälle von primärer Milztuberkulose mit Erythrozytenvermehrung ausschalten möchte. Diese Formen könnten höchstens als Appendix zu unserem Krankheitsbilde in Betracht gezogen werden.

*

II. Pathologische Anatomie.

Ich will aber diesmal nicht mit der Besprechung der subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen beginnen, sondern von der Besprechung der anatomischen Befunde ausgehen, weil diese uns zunächst das Fundament für die Auffassung und auch die Begründung für den von mir gewählten Namen geben sollen. Es liegt jetzt immerhin schon eine ganze Reihe von Berichten über anatomische und histologische Untersuchungen bei dem in Rede stehenden Krankheitsbilde vor, so daß wir uns doch annähernd eine zusammenfassende Vorstellung von ihnen bilden können.

Das erste, was bei der Eröffnung der Leiche eines an Erythraemie Verstorbenen auffallen muß, ist die außergewöhnliche Blutfüllung des ganzen Gefäßsystemes. Ich habe dieses Bild selbst bei einem meiner Fälle zu einer Zeit, da ich die Eigenart des ganzen Krankheitsbildes noch nicht kannte, mit angesehen und später auch beschrieben. «Das Auffälligste an der Leiche aber war die Färbung; überall stark erweiterte und strotzend gefüllte Gefäße, die besonders in den Serosen überall dunkelbläulich durchschimmern und ihre Farbe den ganzen Serosen mitteilen. Die Meningen, das Gehirn, die Lungen, das Peritoneum, alle parenchymatösen Organe waren in gleicher Weise mit dunkelschwarzrotem Blute überfüllt.» Seither ist dieser Befund bei allen zur Obduktion gelangten Fällen in unverkennbarer, manchmal geradezu ver-

blüffender Weise erhoben worden, so daß an der Tatsache einer echten Plethora polyzythaemica nicht gezweifelt werden kann.

Zweitens ist die Milz in der großen Überzahl der Fälle deutlich vergrößert; es handelt sich zum Teile um mäßige, zum Teile aber um sehr bedeutende Tumoren. Dabei ist die Milz immer außergewöhnlich blutüberfüllt und alle Elemente ihrer Pulpa sind «hyperplastisch». Hirschfeld[1]) fand in zwei Fällen auch eine partielle myeloide Umwandlung, welche aber im wesentlichen nur der Leukopoese dienen konnte, während Hutchinson und Miller[2]) außer Leukopoese auch einige kleine Bildungsherde von Normoblasten nachweisen konnten. Die Follikel sind zumeist ausgesprochen atrophisch gefunden worden. Mitunter gab es auch Infarkte in der Milz und Perisplenitis. In einem Falle von Lommel[3]) bestand eine alte partielle Pfortaderobliteration und waren frische Thrombosen in Mesenterial- und Milzvenen vorhanden.

Drittens findet sich in allen Fällen eine ausgesprochene Hyperplasie des Knochenmarkgewebes, d. h. es findet sich funktionierendes rotes Zellmark in allerdings recht verschiedener Ausbreitung nicht nur an den normalen Stellen, sondern auch in den Diaphysen der langen Röhrenknochen. Histologisch ist am Marke außer der abnormen Blutfülle der Gefäße eigentlich nichts Besonderes zu vermerken, es sei denn, daß Hirschfeld bei dem einen seiner Fälle eine besondere Vermehrung der Riesenzellen, im zweiten aber auffällig reichliche lymphozytenartige Zellen fand, welche der Beschreibung nach entweder Myeloblasten oder basophile Erythroblasten oder beides gewesen sein müssen. Einen ähnlichen Befund erhoben auch P. Weber und Watson[4]). Die relative Zahl der Erythroblasten im Knochenmarkschnitte wird nur inkonstant als vermehrt angegeben, selbstverständlich aber war bei der ungeheuer vergrößerten Gesamtmasse des Markes eine Steigerung der Erythropoese überall mit Sicherheit anzunehmen. — Die Lymphdrüsen wurden bis auf übermäßige Blutfüllung überall normal gefunden.

[1]) Med. Klinik. 1906. Nr. 23. Berliner klin. Wochenschr., 1907. Nr. 41.
[2]) Lancet, 1906.
[3]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 87. 1906.
[4]) Trans. Clin. Soc., London. 1904.

Das sind die wesentlichen, offenbar mit der Erkrankung als solcher zusammenhängenden anatomischen und histologischen Befunde. Selbstverständlich finden sich auch sonstige Veränderungen, welche zum Teile als sekundäre Folgezustände der Hauptkrankheit, zum Teile aber als ganz unabhängige Komplikationen aufgefaßt werden müssen. So fand sich wiederholt Arteriosklerose verschiedener Entwicklung, öfters im Zusammenhange mit ihr oder mit einer gleichzeitig bestehenden Nephritis eine entweder nur linkseitige oder beiderseitige Herzhypertrophie, rechtseitige allein bei bestehendem Lungenemphysem. Arteriosklerose und Schrumpfniere spielen namentlich in den Fällen mit erhöhtem Blutdruck eine bedeutungsvolle Rolle.

III. Pathogenese.

Aus den mitgeteilten anatomisch-histologischen Befunden geht wohl zur Genüge hervor, daß es sich bei unserem Krankheitsbilde wirklich und wahrhaftig um eine echte Plethora handelt und daß diese aufrecht erhalten und erzeugt wird durch eine Erythrozytenüberproduktion von seiten des Markgewebes. Für eine Herabminderung des Erythrozytenabbaues oder auch nur für eine Resistenzerhöhung der Erythrozyten haben sich Anhaltspunkte niemals gewinnen lassen, sondern es finden sich eben immer nur die unbezweifelbaren Erscheinungen gesteigerter Bildung.

In diesem Sinne können wir also wirklich von einer Erythraemie sprechen, soferne man mit dieser Bezeichnung nicht zugleich die Vorstellung verbindet, daß auch der ätiologische Ausgangspunkt des ganzen Krankheitsprozesses das Knochenmarkgewebe selbst sein müsse. Ich habe den Namen allerdings unter der Voraussetzung in Vorschlag gebracht, daß es sich um eine «primäre hyperplastische Erkrankung des erythroblastischen Myeloidgewebes mit funktioneller Mehrleistung» handelt, welche der myeloiden Leukaemie an die Seite zu stellen wäre. Damit ist aber immer noch nicht gesagt, daß auch der krankhafte Wachstumsreiz vom Markgewebe selbst ausgehen, in ihm gelegen sein müsse, gerade so wenig, wie wir dies bezüglich der Leukaemien behaupten können. Wir kennen weder die Ätiologie der erythroblastischen noch jene der leukoblastischen Hyperplasie des myeloiden Gewebes und es ist sehr wohl möglich und durchaus wahrscheinlich, daß ein von außen her stammender chemischer (toxischer) Reiz den Anstoß zur Markwucherung in diesem oder jenem Sinne gibt.

Bezüglich der Erythraemie nun hat man diesen kausalen Reiz in einer Störung der inneren Atmung gesucht, derart, daß eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe das Knochenmark zu einer kompensatorischen Steigerung der Erythrozytenbildung anrege. Diese Auffassung stammt von Koranyi und Bence[1]) her, welche Autoren durchaus logisch an die schon früher mitgeteilten Beobachtungen über anderweitige Polyzythaemien bei Einatmung von Luft mit herabgesetzter Sauerstoffspannung, bei der Mischungszyanose und bei der Kohlenoxydvergiftung anknüpfen. Bei diesen Polyzythaemien läßt sich zum Beweise dessen, daß die Herabminderung der Sauerstoffspannung im Blute an der Überproduktion von Erythrozyten schuld trägt, durch Einatmung von Sauerstoff eine Herabsetzung der Erythrozytenzahl erzielen, genau so, wie das schon früher Kovács[2]) für die angeborenen und erworbenen Herzfehler nachweisen konnte. Das gleiche konnte nun Bence bei einem Erythraemiekranken in wiederholten Versuchen feststellen.

Was sollte dann aber die Ursache für die ursprüngliche Herabsetzung der Sauerstoffspannung im Blute der Kranken sein? Auch dafür schien sich zunächst ein Anhaltspunkt zu ergeben, da Mohr[3]) gefunden hatte, daß das Sauerstoffbindungsvermögen des polyzythaemischen Blutes herabgesetzt sei. Gleiche Befunde erhob auch Lommel[4]) und schloß aus ihnen auf eine «Qualitätsverschlechterung» des Haemoglobins, die so bedeutend sei, «daß die starke Steigerung der Quantität nur gerade eine Kompensation herbeiführen konnte». Auch Münzer[5]) und Luze[6]) schlossen sich dieser Lehre an, indem ersterer für die Herabsetzung des Sauerstoff-Bindungvermögens eine oftmals nur übersehene Stauung in irgend einem größeren Gefäßgebiete als Ursache annahm und letzterer auch noch einen durch Milzinsuffizienz verzögerten Abbau der minderwertigen Erythrozyten als wahrscheinlich bezeichnete.

---

[1]) Siehe Bence: Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 36 und 37.
[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1902, Nr. 16.
[3]) Verhandlg. d. 22. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1905.
[4]) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 92.
[5]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 5.
[6]) Med. Klinik, 1909, Nr. 4 und 5.

Gerade in Bezug auf diese Frage sind wieder die zunächst von Senator angestellten Beobachtungen über den respiratorischen Gaswechsel der Polyzythaemiker von Bedeutung. Es finden sich «sowohl für das Atemvolumen wie für die gewechselten Gasmengen» auffallend hohe Werte bei den meisten Untersuchungen, während in zwei Untersuchungen von Senator und bei Fällen von Gordon*) und von Lommel teils nur ganz geringe Abweichungen, teils normale Werte festgestellt wurden. Der erste Teil dieser Untersuchungsergebnisse liefert also gewiß keine Stütze für die Annahme einer Minderwertigkeit der polyzythaemischen Erythrozyten in Bezug auf die Funktionen des Gaswechsels, und wenn man eine solche auch aus den letztangeführten Resultaten ableiten wollte, so kann man sie doch nicht mehr als Regel hinstellen und aus ihr sonach auch keinen ätiologischen Faktor für das Entstehen der Erythraemie machen. Und da weiterhin die Sauerstoffkapazität der Erythrozyten als solcher normal gefunden wurde, kann von einer allgemeinen primären Minderwertigkeit der Erythrozyten in dieser Hinsicht wohl keine Rede mehr sein; Störungen in besagter Richtung könnten nur mehr durch die eigenartigen Kreislaufverhältnisse bei unserer Krankheit bedingt, müssen also sekundär sein und können nicht die Ursache der sie erst zum Vorschein bringenden Erkrankung darstellen.

Von hohem Interesse gerade in der jetzt angedeuteten Richtung sind die Ergebnisse neuester haemodynamischer Studien nach der Methodik von Plesch, über welche einerseits v. Bergmann und Plesch**), andererseits Röver***) berichtet haben. Die ersteren fanden keine Beweise für eine Herabsetzung des Sauerstoffbindungvermögens seitens des Haemoglobins und konstant eine bedeutend erhöhte Sauerstoffkapazität des Blutes bezüglich der Raumeinheit. — Im übrigen glauben sie in ihren Fällen verschiedene Typen vor sich gehabt zu haben, die sie nun auf Basis funktioneller Beurteilung der Lungen- und Herzleistung in ihrer Entstehung aufzuklären bestrebt sind. Einmal sehen sie in der Polyzythaemie einen kompensatorischen Vorgang infolge

*) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 68. H. 1 und 2.
**) Münchener med. Wochensch., 1911. Nr. 35.
***) Ebendort. 1911. Nr. 52.

schlechter Lungenlüftung (niedrige alveoläre Sauerstoffspannung, mangelhafte Sauerstoffsättigung des venösen Blutes), ein zweites Mal einen Kompensationsvorgang infolge ungenügender Herztätigkeit (abnorm kleines Schlag- und Minutenvolumen); einen dritten Fall können sie nicht gut als kompensatorisch deuten und lassen für ihn die Möglichkeit einer «primären» Erythrozytenvermehrung zu. Eine Herabsetzung der Gewebeatmung können sie nicht feststellen; zwar bleibt das venöse Blut sauerstoffreicher als in der Norm, aber dafür war bei ursprünglich normaler Sauerstoffsättigung in den Lungen eben auch der Polyzythaemie entsprechend eine abnorm große Sauerstoffmenge im arteriellen Blute vorhanden; absolut genommen ist also die Sauerstoffabgabe an die Gewebe eine normale. — Röver hinwieder kommt bei der Analyse seiner zwei Fälle zu der Meinung, daß der Sauerstoffreichtum des venösen polyzythaemischen Blutes wenigstens manchmal dadurch zu erklären sei, daß der Sauerstoff an Stoffe gebunden ist, welche ihn nur in beschränktem Maße und schwerer freilassen als normales Haemoglobin, wie er Ähnliches bei Gicht und Diabetes mit Azidose beobachtet hat. In einem besonders hohen Sauerstoffgehalte des venösen Blutes sieht er ein Zeichen schlimmster Vorbedeutung.

Es läßt sich meines Erachtens bei der Spärlichkeit solcher nur unter besonderen Verhältnissen durchführbarer Untersuchungen über die Bedeutung ihrer Ergebnisse noch schwer diskutieren. Doch scheinen mir die von v. Bergmann und Plesch aus ihren Befunden gezogenen Schlüsse bezüglich der Pathogenese des Krankheitsbildes nicht zwingend. Ich meine, daß diese Befunde ebensogut nur als Produkte der verschiedenen Reaktion verschiedener Organismen auf einen aus irgendwelchen unbekannten Gründen geschaffenen Zustand (Polyzythaemie) ihre Erklärung finden können.

Sonach müssen wir einerseits mit Senator die Meinung aussprechen, daß durch die angeführten Tatsachen die Annahme, die Erythrozytenvermehrung sei ein Kompensationsvorgang gegenüber einem verminderten Sauerstoff-Bindungsvermögen des Haemoglobins, nicht gestützt wird, und glauben, daß die angeführte Hypothese von Bence kaum zur Erklärung der Markhyperplasie herangezogen werden darf. Andererseits erscheint uns auch die Auffassung der Erythraemie als eines Kompensationsvorganges infolge mangelhafter Lungen- oder Herz-

funktion nicht genügend gestützt, um so weniger, als eben rein klinisch bei dieser Erkrankung für eine primäre derartige Funktionsuntüchtigkeit alle Anhaltspunkte fehlen.

Suchen wir also nach einer anderen Erklärung. Da drängt sich uns wieder in erster Linie die Milz auf, von welcher Möglichkeit wir schon früher gesprochen haben. Aber wir können trotz aller Betonung der Zusammenhänge zwischen Milz und Markfunktion auch hier Senator nicht unrecht geben, wenn er heute ebenso wie ich vor 8 Jahren die primäre Bedeutung der Milz anzweifelt. Denn ihre Schwellung bei unserer Krankheit läßt sich zur Genüge durch zwei Momente erklären: erstens durch die ganz enorme Blutüberfüllung, durch welche allein wir schon wiederholt bei anderen Anlässen (erinnern Sie sich an die 42. Vorlesung) außerordentlich große Milztumoren entstehen sahen, und zweitens durch die erhöhte Inanspruchnahme des Organes infolge des bei der enormen Erythrozytenvermehrung gewiß ebenfalls, und zwar wahrscheinlich in einem annähernd gleichen Verhältnisse gesteigerten Erythrozytenabbaues (spodogener Milztumor). — Wir sind doch keinesfalls berechtigt, einen Befund, der als Folgeerscheinung der sonst bestehenden Veränderungen eine restlose Erklärung findet, theoretischen Erwägungen zuliebe als primär zu erklären, nur deshalb, weil man in anderen Fällen, welche gewisse Beziehungen zu unserem Bilde haben müssen, an eine primäre Entstehung eines in diesen Fällen aber anders gearteten Milztumors denken kann. Gegen eine solche primäre Rolle der Milzveränderung spricht auch der schon von mir im Jahre 1904 geltend gemachte Umstand, daß ihre Schwellung manchmal ganz fehlt und in anderen Fällen wirklich so geringfügig ist, daß das Mißverhältnis zwischen Ursache und Wirkung ein allzu großes würde.

So erweisen sich alle unsere schönen theoretischen Überlegungen wieder einmal als unfruchtbar und es bleibt uns am Ende dieser Betrachtungen und Klärungsversuche wiederum nichts anderes übrig, als zu bekennen, daß wir die Ursache für die Entstehung der offenkundigen Erythrozyten-Überproduktion seitens des Markgewebes dermalen noch nicht im entferntesten kennen. Und eben darum müssen wir uns daran halten, daß das einzige konstante und wesentliche Kriterium der ganzen Krankheit, von welchem fast alle übrigen Erscheinungen abhängig sind, in der Funktionsteigerung des erythroblastischen Apparates des Markgewebes zu suchen ist; diese stellt also das Wesentliche

im ganzen Krankheitsprozesse dar, und da diese Funktionsteigerung hinwieder durch eine Hyperplasie des erythroblastischen Apparates bezw. des myeloiden Gewebes als ganzen herbeigeführt wird, so ist wirklich die Analogie zwischen unserer Erkrankung und der myeloiden Leukaemie gegeben und die Bezeichnung des Krankheitsbildes als «Erythraemie (Erythrozythaemie)» ist gerechtfertigt. Ich nehme meinerseits mit Vergnügen für die anerkannt symptomatischen Erythrozytenvermehrungen die zuerst von Zandy verwendete und über Senators Empfehlung dann weitergebrauchte Bezeichnung Erythrozytose an und glaube, daß wir in diesen beiden Wortbildungen wirklich treffende und kurze Namen für die entsprechenden Zustände besitzen. Sie werden mir also wohl gestatten, daß ich sie im folgenden ausschließlich gebrauche.

⁂

IV. Klinische Symptomatologie.

Und nun, glaube ich, haben wir uns über das Wesen und die Abgrenzung des Stoffes soweit Klarheit geschaffen, daß wir jetzt ohne weiteres in die Besprechung der klinischen Erscheinungen der Erythraemie eingehen können.

1. Alter und Geschlecht.

Die Krankheit entsteht in allen Lebensaltern, anscheinend die ganz frühe Kindheit ausgenommen; bei der überwiegenden Mehrzahl aller Beobachtungen aber kam sie erst im vierten oder fünften Lebensdezennium zur Entwicklung, und auch Kranke in den Sechzigerjahren sind durchaus nicht selten. Im allgemeinen also dürfen wir sagen, daß die zweite Lebenshälfte ausgesprochen bevorzugt wird. Einige Beobachtungen gehen allerdings in den Beginn des zweiten Lebensdezenniums zurück und ganz vereinzelt heißt es auch, die Krankheit bestehe seit der Kindheit. Unter meinen eigenen Beobachtungen ist die jüngste Kranke jetzt 29 Jahre alt, doch besteht die Erkrankung sicher schon eine ganze Reihe von Jahren. — Die beiden Geschlechter dürften in annähernd der gleichen Zahl betroffen werden. — Über familiäres Vorkommen und Heredität liegen keine sicheren Angaben vor. Auch ich kann keine beibringen, es sei denn die Aussage der eben erwähnten Kranken, daß ihr in hohem Alter verstorbener Vater genau so ausgesehen habe wie sie und daß auch eine jetzt 16jährige Schwester so auffällig rot sei, während 3 andere Geschwister normale Farbe auf-

weisen. Ich hatte aber bisher nicht Gelegenheit, mich davon zu überzeugen, daß jene in weiter Ferne wohnende Schwester wirklich polyzythaemisch sei. — Prädisponierende Momente sind uns nicht mit einiger Sicherheit bekannt geworden. Hie und da wurde anamnestisch Lues, ausnahmsweise Malaria oder irgend eine andere Infektionskrankheit angegeben. Ein Zusammenhang des Leidens mit diesen abgelaufenen Erkrankungen aber läßt sich in keiner Weise auch nur wahrscheinlich machen.

2. Anfangserscheinungen.

Über den Krankheitsbeginn ist beinahe niemals eine sichere Angabe herauszubringen, weil er durchaus schleichend ist und weil subjektive Beschwerden zumeist erst bei voller Entwicklung des Bildes entstehen oder aber die früher bestandenen falsch gedeutet wurden.

Die größte Rolle spielen dabei zumeist Erscheinungen, welche als nervös bezeichnet werden müssen, so daß die Kranken oft durch Jahre hindurch an «Nervosität» oder «Neurasthenie» behandelt und in Kaltwasserheilanstalten geschickt oder sonstigen Nervenkuren unterzogen werden. Kopfdruck, Neigung zu Kopfschmerzen, migräneartige Anfälle, öfters Schwindel von wechselndem Charakter, abnorme Erregbarkeit, manchmal auch Vergeßlichkeit und zeitweilige Schwerbesinnlichkeit, dann ein gewisses allgemeines Hitzegefühl mit Neigung zu Blutandrang gegen den Kopf und mit Augenflimmern oder sonstigen vorübergehenden Sehstörungen — das sind so im allgemeinen die ersten Krankheitserscheinungen, welche den Patienten zum Bewußtsein kommen und lästig werden.

In manchen Fällen mit besonders großem Milztumor kommt noch ein Gefühl der Spannung oder ein zeitweiliger, gegen die linke Schulter zu ausstrahlender Schmerz dazu, das Gefühl der Schwere in der linken Bauchseite und des Ziehens nach unten, Völlegefühl nach dem Essen, Neigung zu Verstopfung, welche Beschwerden übrigens auch ohne auffällige Milzschwellung sehr häufig beobachtet werden. Mitunter gesellt sich eine allgemeine Mattigkeit und namentlich leichtes Ermüden beim Gehen, Schwere in den Gliedern und Kurzatmigkeit bei Anstrengungen dazu. Letztere Beschwerden treten namentlich bei Leuten zu Tage, bei denen infolge anderweitiger Organveränderungen das Kreislaufsystem nicht mehr von ganz normaler Beschaffenheit ist, so nament-

lich im höheren Alter, in welchem dann beginnende oder ausgesprochene Arteriosklerose eine ganz auffällig häufige Komplikation der Erythraemie darstellt, oder bei fettleibigen Menschen oder Potatoren, oder endlich bei solchen, welche einen gewissen Grad von Emphysem aufweisen.

Daß sich die Veränderung des Blutes, welche für den Kreislauf doch nicht vollkommen gleichgültig sein kann, in allen diesen letztgenannten Fällen besonders im Kreislaufsysteme zur Geltung bringt, ist ja von vornherein geradezu selbstverständlich. Solche Menschen kommen auch regelmäßig zunächst in der Meinung, ihr Zustand hänge ausschließlich von einer Lungen- oder Herz- oder Nierenerkrankung ab, zum Arzte, oder sie sind schon Jahre lang eben in dieser Meinung von Ärzten behandelt worden, ehe die wahre Bedeutung ihres Leidens erkannt wurde. Ich selbst habe im Laufe der letzten Jahre wiederholt solche Fälle gesehen, welche teils wegen «Adipositas und Cor adiposum», teils wegen «Arteriosklerose und leichter Nierenaffektion», teils wegen «hochgradiger Nervosität» nicht nur von praktischen Ärzten, sondern auch von Klinikern behandelt oder wegen Magen-Darmstörungen nach Karlsbad geschickt worden waren. Das waren ja alles keine falschen Diagnosen gewesen, nur waren die Nebenbefunde diagnostiziert und war die Hauptsache übersehen worden.

In einzelnen Fällen gehen die Kranken auch zuerst zum Augenarzt wegen zeitweiliger Sehstörungen, Flimmern, Asthenopie, und ich habe kürzlich einmal eine ganz besondere Freude gehabt, als mir ein Kranker von einem hiesigen Augenarzte zugeschickt wurde, weil der betreffende Kollege die Krankheit mit dem Augenspiegel erkannt hatte. Auch die oben angeführte Patientin, welche eine Pflegeschwester meiner Abteilung ist, ging zuerst zum Augenarzte, weil sie «einen störenden Schimmer» vor den Augen hatte — allerdings, nachdem ich vom bloßen Ansehen schon weitaus mehr als ein Jahr früher die Diagnose der Erythraemie gestellt hatte — schon damals nämlich, als sie meiner Abteilung als Pflegeschwester zugeteilt worden war und ich Gelegenheit gehabt hatte, sie einmal ordentlich ins Auge zu fassen. Die Kranke war aber nicht dazu zu bewegen gewesen, sich oder ihr Blut untersuchen zu lassen, weil sie absolut keine Beschwerden fühlte und sich immer darauf berief, daß auch ihr Vater und eine Schwester so auffällig rot seien; das sei nur eine familiäre Färbung. Dem betreffenden

Augenarzte aber hatten die Veränderungen im Augenhintergrunde den Verdacht auf eine Nephritis erweckt, der freilich unbegründet war.

Auf der anderen Seite ist es auch schon vorgekommen, daß die Kranken meinten, es fehle ihnen etwas an der Lunge, weil sie öfters einen leicht blutiggefärbten Auswurf von sich gaben, besonders am Morgen oder wenn sie eine Pharyngitis bekommen hatten. Letzteres betrifft namentlich Raucher, und diese kleinen Blutverluste, die auch anderwärts leicht entstehen, sind allerorts in der hochgradigen Erweiterung der kleinsten Schleimhautgefäßchen begründet. Auch besonders häufiges und starkes Nasenbluten stellt manchmal eine Anfangserscheinung dar und führt die Kranken zum Arzte. — Die Hautfärbung selbst wird merkwürdigerweise selten als etwas Abnormes empfunden, höchstens werden die Kranken von ihren lieben Bekannten um ihr «blühendes» Aussehen beneidet oder andererseits verspottet, wenn sie bei geringen Anlässen so ganz besonders puterrot, wie mit Purpur übergossen erscheinen.

3. Färbung der Haut und der Schleimhäute.

Wenden wir uns jetzt zu den objektiven Krankheitserscheinungen des ausgesprochenen Bildes und bleiben wir gleich bei der Färbung der Haut und der Schleimhäute.

Diese ist durchaus nicht bei allen Kranken wirklich in die Augen fallend, und ganz gewiß nicht am Anfang. Denn sie ist, wie ich schon in meiner ersten Arbeit über dieses Gebiet auseinandergesetzt habe, das Produkt mehrerer zusammenwirkender Umstände: Es müssen die Gefäße nicht nur mit dem abnorm dunkelroten Blute gefüllt, sondern auch erweitert sein, dann erst kommt das typische Bild zustande. Mitunter aber ist die Gefäßerweiterung gar nicht überall zur Entwicklung gelangt, namentlich nicht in der Haut, deren Gefäße ja so außerordentlich große individuelle Verschiedenheit in der Weite und Entwicklung aufweisen. Ich habe selbst einzelne Fälle beobachtet, denen man auch bei genauem Aufmerken und nach gestellter Diagnose in ihrem Gesichte nichts von ihrer Erkrankung ansehen konnte; das sind eben Fälle mit habituell engen oder vielleicht mit ungewöhnlich tiefliegenden Hautgefäßen oder mit besonders undurchsichtiger Epidermis. Aber auch in diesen Fällen ist die Gefäßerweiterung und die ganz außergewöhnlich dunkelrote,

manchmal geradezu schwärzlich-rote Färbung im Bereiche der sichtbaren Schleimhäute regelmäßig gut entwickelt.

Der Farbenton ist aber in der Haut und in den Schleimhäuten ein einigermaßen verschiedener; die Haut ist eben ein dichteres trübes Medium, und durch sie scheinen die Gefäßchen mit einem entschieden etwas bläulichen Tone durch, welcher allerdings fast immer noch deutlich von dem einer Stauungs- oder Mischungszyanose verschieden ist; es ist ein dunkleres Rot mit auffällig viel blauen Tönen, das man am ehesten als «kirschrot», «carmoisinrot» bezeichnen könnte. Ganz besonders auffällig und zumeist auch um eine Nuance heller und freundlicher wird die Hautfarbe bei Vasoparalyse, wenn die Kranken erröten, und dann tritt die Färbung zumeist selbst bei jenen Patienten hervor, welche bei normaler Gefäßfüllung überhaupt nicht auffällig gefärbt erscheinen. Derselbe Ton kommt regelmäßig in ganz aufdringlicher Stärke beim Bestreichen der Haut zu Tage, denn fast alle Kranken haben deutliche Taches, die sich sehr lange erhalten; diese Färbung entspricht dann mehr einem lebhaften «Kardinalrot». — Dunkelbläulich ist die Färbung mitunter an den Ohren oder an den Wangen von Menschen, welche aus anderen Gründen andauernd erweiterte Hautgefäße besitzen, etwa bei Potatoren; auch die Lippen sind unter solchen Umständen mehr blaurot. Die Zunge aber ist unter allen Umständen abnorm sattrot, aber kaum bläulich gefärbt, ebenso ist die Schleimhaut im hinteren Anteile des harten und am ganzen weichen Gaumen einfach stark und etwas dunkel rot (nicht bläulich) gefärbt und von einem dichten Netze deutlich erweiterter Gefäßchen durchzogen. Dasselbe gilt von der hinteren Rachenwand, nur kann man die, wenigstens in der Großstadt, wegen der bei der Mehrzahl der Menschen bestehenden Pharyngitis nicht mit einiger Sicherheit verwenden. Schon einigermaßen besser brauchbar sind die zu gleicher Färbung führenden Gefäßerweiterungen in der Bindehaut der Lider und der Übergangsfalten, weniger des Bulbus.
Sonst ist die Hautfärbung gewöhnlich nur an den Händen noch besonders auffällig, und zwar hier ebenso wie an den Ohren mit einem deutlich zyanotischen Ton, am stärksten an den Fingerendgliedern, während die Volarflächen der Hände und Finger wieder ein heller getöntes Blaurot aufzuweisen pflegen. Am Stamme ist die Färbung zumeist nicht aufdringlich ver-[illegible]. Man merkt den Unterschied erst deutlich und sinn-

fällig, wenn man einen gesunden oder andersartig kranken Menschen zum Vergleiche heranzieht. — Eine Temperaturerhöhung und namentlich ausgesprochenes Fieber bestehen dabei niemals.

4. Körpertemperatur.

Daß die Gefäßerweiterung und abnorm dunkle Färbung nicht nur in umschriebenen Gebieten zu Tage treten, kann man mit Hilfe der verschiedenen Spiegeluntersuchungen nachweisen. Ich habe schon andeutungsweise die strotzende Füllung, Erweiterung, Schlängelung der Gefäße, besonders der Venen im Augenhintergrund erwähnt, die mitunter auch umschriebene spindelige Erweiterungen aufweisen, und das gleiche gilt zumeist auch für die Schleimhaut des Kehlkopfes; wäre es nicht so umständlich und unangenehm, so könnte man den gleichen Befund gewiß auch bei der Spiegeluntersuchung der Blase und des Enddarmes erheben. Denn die Gefäßerweiterung ist in den ausgesprochenen Fällen eine allgemeine, stellt sie doch einen Anpassungsvorgang des Organismus an die krankhafte Vermehrung der zelligen Elemente des Blutes und der Blutmasse im ganzen dar. Es handelt sich in allen Fällen um eine unbezweifelbare und zumeist hochgradige echte Plethora.

5. Gefäßerweiterungen.

Auf diese Blutüberfüllung und den offenkundig trägen Kreislauf in den erweiterten kleinen Gefäßchen sind auch die allermeisten subjektiven und objektiven Erscheinungen der Krankheit zurückzuführen.

So vor allem die Hirnsymptome. Zumeist äußern sich diese ja nur als einfache «nervöse» Erscheinungen und in Kopfschmerzen oder in Schwindel; aber sie können auch höhere Grade erreichen, die Kranken im höchsten Maße belästigen und auch Gefahren aussetzen. So klagte z. B., während von anderer Seite auch Schlafsucht beobachtet wurde, eine meiner Kranken über andauernde Schlaflosigkeit und eine so hochgradige Übererregbarkeit, daß sie zu jeder Beschäftigung unfähig und beinahe auch in Gesellschaft unmöglich war. Besonders unerträglich können Schwindelzustände werden, welche gerade auch bei dieser Kranken ein Jahr lang mit außerordentlicher Heftigkeit und Häufigkeit auftraten, mitunter 5—6 mal, dann wieder nur 1—2 mal am Tage, manchmal ganz flüchtig, manchmal einige Minuten andauernd, verbunden mit Schwarzsehen. — In anderen Fällen steigern sich die Kopfschmerzen zu geradezu unerträg-

6. Hirnsymptome.

licher Stärke, wiederholen sich sehr häufig und dauern manchmal einige Tage hindurch in unverminderter Stärke an. Bei langer Krankheitsdauer klagen die Patienten aber auch über Ausfallserscheinungen; ihr Gedächtnis leidet, ihre Auffassungsgabe wird träge, die Kranken werden sehr gedrückt, ja manchmal kommen direkte psychische Störungen vor. Bei der schon mehrfach erwähnten Pflegeschwester war in späteren Krankheitstadien direkte Verworrenheit und Irrereden zu beobachten. Auch von E. Müller*) wurde ein Fall mit ähnlichen Störungen beobachtet. Schließlich kann die abnorm starke Füllung und Erweiterung der Hirngefäße bei gleichzeitigem Bestehen sonstiger Gefäßwandveränderungen auch mitschuldig sein am Auftreten von Hirnblutungen, welche hie und da die Todesursache bei unseren Kranken sind oder doch wenigstens zu Hemiparesen und Hemiplegien führen.

7. Sinnesorgane.

Von seiten der Sinnesorgane sind mir weitergehende Veränderungen als die bereits erwähnten nicht bekannt geworden; immerhin liegt wohl bei älteren Kranken mit sklerotischen Gefäßen und auch gesteigertem Blutdrucke gewiß die große Gefahr von Blutungen in den Augenhintergrund oder in das innere Ohr vor.

8. Mund, Rachen und Hals.

Seitens der Nase, des Nasen-Rachenraumes und der Mundhöhle spielen außer der Verfärbung der Schleimhaut nur gelegentlich auftretende Blutungen eine Rolle, welch' letztere gewöhnlich geringfügig, aus der Nase aber auch bedeutungsvoller sein können und dann eigentlich eine erwünschte Komplikation darstellen: Denn jedesmal erinnern sich die Patienten, daß ihnen eine solche Blutung von größerer Heftigkeit vorher stets eine wahre Wohltat gewesen sei, und daß sie sich Wochen lang darnach leichter, freier und wohler gefühlt haben. Wir kommen darauf anläßlich der Therapie wieder zu sprechen.

Am Halse ist wieder nur die Füllung venöser Gefäßstämme von Belang. Daß diese aber so stark geworden wäre, um eine Spitzendämpfung hervorzubringen, wie das Truneček und Senator**) angeben, habe ich nicht beobachten können.

9. Lungen und Rippenfell.

Seitens der Lungen liegen nur ausnahmsweise Erscheinungen vor, welche mit der Krankheit als solcher zusammenhängen: eine gewisse Neigung zu Katarrhen und,

*) Fol. haemat., Bd. IX., Archiv, H. 1, 1910.
**) Zit. nach diesem.

wenn solche auftreten, zu einem blutig gefärbten Auswurf, objektiv höchstens eine hartnäckige basale Bronchitis. Im Röntgenbilde wurde mehrmals eine verstärkte Lungenzeichnung festgestellt, welche auf eine abnorme Gefäßfüllung zurückgeführt wird. — Bei älteren Kranken ist natürlich ein gewisser Grad von Lungenblähung ein häufiger Befund, und in manchen Fällen, bei welchen das Emphysem stark entwickelt, die Erythrozytenvermehrung aber relativ geringgradig ist, können wohl diagnostische Schwierigkeiten entstehen, da hier das Lungenemphysem auch das Primäre und Wesentliche und die Erythrozytose eine sekundäre Begleiterscheinung sein könnte. — Seitens der Pleuren fehlen regelmäßig irgendwelche Erscheinungen. Doch habe ich im Vorjahre bei einem später noch wiederholt anzuführenden Falle einen riesigen haemorrhagischen Pleuraerguß gesehen, nach dessen Punktat man annehmen mußte, daß mindestens $^1/_4$—$^1/_3$, wenn nicht noch mehr vom Ergusse reines Blut darstelle. Jedenfalls lag eine ätiologisch nicht von der Erythraemie abhängige Pleuritis vor, die nur eben der Erythraemie wegen diese schwer haemorrhagische Beschaffenheit annahm.

10. Herz und Gefäße.

Von sehr großem Belange sind die Erscheinungen von seiten der Kreislauforgane, schon deswegen, weil bezüglich ihrer besonders leicht unrichtige Vorstellungen Platz greifen können, insoweit als es sich um die Frage ihrer Selbständigkeit oder Abhängigkeit von der Krankheit handelt, und insoferne, als vielleicht auch der Standpunkt vertreten werden könnte, daß sie eine auslösende Rolle für das ganze Krankheitsbild zu spielen vermögen.

Da liegt es nun zunächst sehr nahe, zu meinen, daß die sehr bedeutende Vermehrung der gesamten Blutmenge und insbesondere die infolge der Zellvermehrung in hohem Grade gesteigerte Viskosität des Blutes eine wesentliche Steigerung der Herzarbeit verursachen müssen. Dem ist aber, wie nachgewiesen werden konnte und wie auch die klinische Beobachtung zur Genüge ergibt, durchaus nicht so. Der Organismus schafft sich vielmehr selbst Abhilfe, indem er kompensatorisch die schon vielfach erwähnte Erweiterung der Gefäßbahn als Kompensationsmittel gegenüber der drohenden Kreislauferschwerung ins Werk setzt.

11. Blutdruck. — Geisböckscher Typus hypertonicus.

So sehen wir, daß erstens bei unkomplizierten Fällen von Erythraemie keine Herzhypertrophie zu-

stande kommt und daß keinerlei wirkliche Stauungserscheinungen auftreten; wir sehen auch, daß der B l u t d r u c k in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kaum oder doch nur in einem unverhältnismäßig geringen Ausmaße erhöht ist. Dieser Befund ist selbst bei Fällen vorhanden, welche deutliche atherosklerotische Veränderungen an den Gefäßen erkennen lassen. Ich habe selbst noch keinen Fall zu beobachten Gelegenheit gehabt, welcher eine wirklich bedeutungsvolle Blutdrucksteigerung aufgewiesen hätte, und doch habe ich auch Kranke bis in die Sechzigerjahre hinein gesehen. — Diese Befunde sind direkt auffällig und nur ein Beweis für die ganz wunderbare Anpassungsfähigkeit des Kreislaufsystemes an Veränderungen, welche sich ungemein langsam im Verlaufe einer großen, mitunter einer sehr großen Reihe von Jahren entwickeln; eine Anpassungsfähigkeit, welche selbst im höheren Lebensalter noch in ausreichendem Maße vorhanden zu sein pflegt.

Immerhin gibt es, wie schon erwähnt, eine kleinere Anzahl von Fällen unserer Krankheit, bei welchen der Blutdruck in hohem Maße, bis zu 200 mm Hg. und darüber (am Arme gemessen) gesteigert war; das sind eben jene Formen, welche G e i s b ö c k als eigenes Krankheitsbild der Polyzythaemia hypertonica herausgehoben hat. Ich kann ihnen aber diese Selbständigkeit wirklich nicht zuerkennen und meine vielmehr, daß es sich nur um eine symptomatologische Variante des gewöhnlichen Bildes handelt, welche auf zweierlei Weise zustande kommen kann. Einmal kann die Blutdrucksteigerung eigentlich unabhängig von der Erythraemie und in Wirklichkeit hervorgebracht sein durch die gleichzeitig bestehenden Veränderungen an den Gefäßen und in den Nieren. Wie es sonst eine Reihe von Arteriosklerotikern gibt, welche trotz hochgradiger Veränderungen an den großen und den der Tastung zugänglichen mittleren Gefäßen keine oder keine wesentliche Blutdrucksteigerung aufweisen, und eine andere Reihe, bei welchen der Blutdruck schon lange Zeit ein abnorm hoher, sogar exzessiver ist, ehe in den erwähnten Gefäßgebieten schwerere sklerotische Erscheinungen aufgetreten sind — geradeso kann das ja wohl auch in jenen Fällen sein, wo Gefäßsklerose mit Erythraemie vergesellschaftet ist. Und die Erythraemie bildet vermöge der ihr zukommenden Dickflüssigkeit des Blutes und der Vermehrung der Blutmasse ganz

gewiß eine die Blutdrucksteigerung begünstigende Komplikation. In einzelnen Fällen des G e i s b ö c k'schen Krankheitsbildes handelte es sich vollends gleichzeitig um eine wohlausgebildete Schrumpfniere; daß unter diesen Umständen eine starke Blutdrucksteigerung entstehen muß, ist wohl von vornherein klar.

Aber die Blutdrucksteigerung findet sich auch bei relativ jungen Menschen und in Fällen, wo periphere Gefäßsklerose weder nachzuweisen noch auch anzunehmen ist. Auch für diesen Teil der Fälle gibt es noch immer eine durchaus annehmbare Erklärung, ohne daß man in ihnen etwas Besonderes sehen müßte: Es braucht ja bloß aus irgendwelchen individuellen Gründen trotz der Erythraemie und der Plethora die Gefäßerweiterung auszubleiben oder nur in einem unverhältnismäßig geringen Ausmaße zustande zu kommen. Dann m u ß die enorm erhöhte Viskosität und die Vermehrung der Blutmenge den Kreislauf in hohem Maße beschweren, dann m u ß der Blutdruck gesteigert werden und dann wird es über kurz oder lang auch zu einer Hypertrophie und schließlich zu einer Dilatation des Herzens kommen müssen, wie bei einer Kreislauferschwerung aus anderen Gründen.

Ob aber die Gefäßerweiterung in a u s r e i c h e n d e m M a ß e erfolgte oder nicht, das zu beurteilen haben wir gar keine andere Handhabe, als eben die Reaktion des Herzens und das Verhalten des Blutdruckes, soferne überhaupt nicht auch diese Gradmesser infolge von sicheren Gefäßveränderungen oder von Nierenerkrankungen ausgeschaltet worden sind.

Mit dieser Deutung der Blutdrucksteigerung harmoniert in ganz auffallender Weise auch der Umstand, daß G e i s b ö c k bei seinen Fällen jede wesentliche Vergrößerung der Milz vermißt hat. Wie schon oben angedeutet, hat die anatomische Untersuchung ergeben, daß die Milzschwellung der Hauptsache nach durch die enorme Blutüberfüllung bedingt ist; fällt nun auch diese weg, bzw. erreicht sie einen verhältnismäßig nur geringen Grad, dann wird auch die Milzschwellung geringfügig sein oder ausbleiben, wie das ja in mehreren zweifellosen Fällen von Erythraemie ohne Blutdrucksteigerung auch der Fall war. Durch diesen Gedankengang glaube ich mir die klinischen Besonderheiten der G e i s b ö c k'schen Fälle vollkommen befriedigend erklären zu können, ohne daß

ich eine Wesensverschiedenheit annehmen und sie daher von der Hauptgruppe der Krankheitsfälle abtrennen müßte.

Fassen wir also alles zusammen, so können wir sagen, daß das Vorhandensein oder Fehlen von Blutdrucksteigerung, Herzhypertrophie und Stauungserscheinungen bei unserer Krankheit davon abhängig ist, ob die in einer Erweiterung der Kreislaufbahn liegende Kompensation gegenüber Blutmassen- und Blutviskositätsteigerung ausreicht, und ob gleichzeitig im Gefäßsystem oder in den Nieren an sich blutdrucksteigernde Komplikationen vorliegen oder nicht. Außerdem hängt z. B. der Zustand des rechten Herzens von jenem der Lungen und überhaupt des kleinen Kreislaufes ab. Stärkeres Emphysem oder ausgedehntere Pleuraverwachsungen werden zu Hypertrophie und Erweiterung des rechten Herzens schon ganz unabhängig von der Erythraemie, wahrscheinlich aber noch befördert durch sie, zu führen vermögen. Ebenso werden Adipositas oder Potus in ihrer Weise die Herzarbeit beeinträchtigen können. Hier liegen also komplizierte Verhältnisse vor, für die sich kein Schema aufstellen läßt, die vielmehr in jedem Einzelfalle gesondert beurteilt werden müssen.

Hervorheben aber möchte ich hier, daß bei Vorliegen von Kreislaufstörungen infolge von Emphysem, Pleuraverwachsungen, Fettsucht die Diagnose d a n n mitunter auf Schwierigkeiten stoßen kann, wenn die Erythrozytenvermehrung keine so hochgradige ist, daß sie an sich entscheidet. Ich bin in dieser Hinsicht selbst ziemlich kritisch und traue mich kaum Fälle, die solche Organveränderungen und dabei nicht mehr als 7½ Millionen Erythrozyten aufweisen, unserem Krankheitsbilde zuzuweisen; aber selbst Erythrozytenwerte über 8, ja 9 Millionen können uns auch unter diesen Umständen diagnostischer Zweifel nicht ganz überheben, denn in der Literatur sind derart hohe Werte auch bei schwersten Zyanosen infolge von Herzfehlern einige Male beschrieben worden. Ich selbst habe allerdings unter gleichen Verhältnissen so hohe Erythrozytenwerte noch niemals gesehen.

S u b j e k t i v fehlen bei manchen Kranken alle Beschwerden seitens der Kreislauforgane, insbesondere Herzklopfen, Herzdruck, Kurzatmigkeit; bei anderen wieder gibt es Klagen über andauerndes oder wenigstens beim geringsten Anlaß auftretendes Herzklopfen, Hämmern in den Schläfen, oder über große Neigung zu Kongestionen, bei welchen sie

glühend rot werden, und über lästiges allgemeines Hitzegefühl, ausschließlich abhängig von der enormen Blutfüllung der peripheren Gefäße: denn der Krankheitsverlauf ist stets ein vollkommen fieberloser.

12. Angioneurotische Erscheinungen. — Venenthrombosen.

Wenn ich noch einmal einen gewissen Grad von Vasomotoren-Übererregbarkeit bei den meisten Erythraemien hervorhebe und bemerke, daß einige Male (darunter in einem Falle von R. Schmidt und mir*) Erythromelalgie als Begleiterscheinung, in einem anderen Falle eine arteriosklerotische Fußgangrän und von Senator rezidivierende Venenthrombosen an den unteren Extremitäten beobachtet wurden, so glaube ich auch bezüglich der Kreislauforgane alles Wesentliche erwähnt zu haben.

13. Milzschwellung.

Gehen wir zum Abdomen über, so nimmt selbstverständlich die Milz in erster Linie unsere Aufmerksamkeit in Anspruch. Man hat sich gewöhnt, ihr eine Hauptrolle im Krankheitsbilde zuzuschreiben und in ihrer Schwellung einen integrierenden Bestandteil desselben zu sehen. Das ist aber ganz gewiß nur in sehr eingeschränktem Maße der Fall, wie ich schon im Jahre 1904 hervorzuheben in der Lage war und gerade vorhin wieder angedeutet habe.

Eine Milzschwellung ist zwar bei der Mehrzahl der Fälle, aber, auch wenn wir die Geisböck'schen Bilder vorläufig weglassen, durchaus nicht bei allen reinen Fällen vorhanden. Und wenn sie vorhanden ist, hat sie eine ganz außerordentlich verschiedene Größe und spielt sogar in der Mehrzahl der Fälle eine recht untergeordnete Rolle im klinischen Krankheitsbilde. Man hat sie nur so sehr in den Vordergrund gestellt, weil sie bei den ersten Beobachtungen unserer Krankheit, welche zur Erkennung ihrer Eigenart und Selbständigkeit führten, beinahe zufällig besonders groß war. Ganz zufällig aber eigentlich nicht: denn es waren einige Fälle darunter, welche wir heute der Reinheit des Bildes wegen ausschließen müssen, so vor allem einige Fälle von Milztuberkulose.

Diese Befunde sind wohl diagnostisch und auch theoretisch hochinteressant, aber sie dürften doch jetzt nur selten mehr zu einer Verwechslung mit Erythraemie führen, da einerseits die Erythrozytenvermehrung zumeist gering ist und

*) Wiener klin. Wochenschrift, 1902, Nr. 6, S. 163 und Nr. 14, S. 372.

auf der anderen Seite Fieber besteht und die sonstigen klinischen Erscheinungen, wie der oben ausführlicher mitgeteilte Fall zeigt, in anderer Richtung entwickelt sein dürften.

Die Entwicklung des Milztumors bei der Erythraemie schwankt also innerhalb sehr weiter Grenzen. Ich habe in meiner ersten Mitteilung über dieses Krankheitsbild von Schwellungen berichtet, die bis 2½—4 Querfinger unter den Nabel herabreichten und deren innerer Rand nur mehr wenig links von der Mittellinie stand. Solch' großen Tumor habe ich seither nur ein einziges Mal mehr gesehen, obgleich ich noch über 6 sichere neue Beobachtungen verfüge. In diesem Falle war etwa 1½ Jahre vor meiner Untersuchung, ehe noch die Diagnose gestellt war, wegen plötzlich eintretender heftiger Schmerzen in der linken Flanke und im Hypochondrium, da man einen großen, diagnostisch unklaren Tumor fand, ein chirurgischer Eingriff gemacht worden. Man fand ein riesiges Haematom und konnte jetzt erst die Milznatur des Tumors feststellen, worauf eine Blutuntersuchung gemacht und die Diagnose fixiert wurde. Es ist dies jener schon erwähnte Fall, der später das haemorrhagische Pleuraexsudat bekam. Zumeist reichte sonst der Milzpol nur 1—2 Querfinger über den Rippenbogen nach unten und der innere Rand kaum über die vordere Axillarlinie hinaus. — Die größeren Tumoren verursachen mitunter das Gefühl von Schwere, Zug, Druck oder Schmerz unter dem linken Rippenbogen, die kleineren Schwellungen bleiben regelmäßig symptomlos. Mitunter schwankt die Milzgröße im Verlaufe der Krankheit ohne ersichtlichen Zusammenhang mit Veränderungen im sonstigen Bilde.

14. Leber.

Was die L e b e r betrifft, so kann ich nur über mäßiggradige Schwellungen berichten, welche offenbar keine andere Bedeutung haben als die der Blutüberfüllung. Mitunter verursachen sie Unbehagen oder leichte Schmerzen. Die früher von mir beschriebenen Fälle von Erythrozytose mit zirrhotischen Leberveränderungen möchte ich heute lieber aus dem Bilde der Erythraemie ausscheiden.

Verdauungstrakt.

Von seiten des V e r d a u u n g s t r a k t e s fehlen auffällige objektive Befunde, während Funktionstörungen und subjektive Beschwerden sehr häufig sind. Manche Kranken klagen über hartnäckige Appetitlosigkeit oder über Druckgefühl im Magen nach dem Essen, das vielfach auf den Druck durch die stark vergrößerte Milz zurückgeführt werden kann

aber nicht immer. Ebenso steht es mit der sehr häufigen Darmträgheit und Stuhlverstopfung die besonders leicht zu Haemorrhoiden führt, da ja diese Venengebiete ohnedies an der allgemeinen Blutüberfüllung teilnehmen. Die gewiß auch im ganzen Magen-Darmtrakte vorhandene Blutüberfüllung hat Anlaß zu kleineren und größeren Blutungen gegeben. In einem meiner neueren Fälle wurde aus solchen auf ein Magengeschwür geschlossen — ich weiß aber nicht, ob nicht die Blutung schon eine Folge der Erythraemie war, deren sonstige Erscheinungen sich bald darnach bemerkbar machten. In einem Falle von Senator führte eine parenchymatöse Magen-Darmblutung direkt zum Tode.

16. Harnorgane.

Häufiger finden sich leichte Veränderungen seitens der Harnorgane. Der Harn wird in höchstens normaler Menge entleert, es können aber alle krankhaften Veränderungen in ihm vollkommen fehlen. Gar nicht selten findet sich aber doch eine deutliche Vermehrung der Nukleoalbumine und auch eine verschieden starke Spur von Serumalbumin. In mehreren Fällen ist es mir auch gelungen, in der zentrifugierten Nubecula einzelne hyaline oder mit körnigem Zelldetritus besetzte hyaline Zylinder und einzelne ausgelaugte Erythrozyten zu finden. Ebenso fand ich wiederholt deutliche Urobilinogenurie. Auf der anderen Seite habe ich in den letzten Jahren öfters das Fehlen von Albumin oder selbst bei vorhandenen Eiweißspuren das Fehlen von Zylindern und Erythrozyten und ebenso das vollständige Fehlen oder nur spurweise Vorhandensein von Urobilinogen beobachtet. Die Indikanausscheidung wechselt ebenfalls je nach der Darmfunktion. Von anderer Seite sind wiederholt auch quantitative Bestimmungen des Urobilins ausgeführt worden, deren Ergebnisse aber zu keinen positiven Schlüssen berechtigen, selbst nicht, wenn zugleich auch die Urobilinausscheidung mit dem Stuhle berücksichtigt wird. Verläßliche Zeichen eines über die Norm hinaus gesteigerten Erythrozytenzerfalles haben sich aus ihr nicht ergeben. In diesem Sinne könnte nach Senator eher die in einzelnen Fällen beobachtete Steigerung der Eisenausscheidung durch den Harn verwendet werden.

Hie und da sind (von mir, von Geisböck) Komplikationen des Krankheitsbildes mit chronischer Nephritis beobachtet worden. Das ist natürlich aus den schon früher

bei Besprechung des Gefäßsystemes geltend gemachten Gründen sehr leicht möglich, aber eigentlich haben diese Veränderungen mit der Erythraemie unmittelbar nichts oder fast nichts zu tun und sind als Komplikationen oder im besten Falle als Begleit- und Folgezustände aufzufassen.

17. Stoffwechsel.

Was den Stoffwechsel betrifft, so liegen nur wenige Untersuchungen vor, welche nach Senators Zusammenfassung zu keinen weitergehenden Schlüssen berechtigen. In Senators eigenen Untersuchungen (zweimal an demselben Kranken mit zweijährigem Zwischenraum) bestand annähernd Stickstoffgleichgewicht, doch erwies sich der Stuhl auffällig stickstoffreich, was auf minder gute Nahrungsausnützung im Darme zurückgeführt wird. Gordon beobachtete sogar einen Stickstoffansatz. Über den respiratorischen Gaswechsel habe ich bereits an anderer Stelle ausführlich gesprochen und verweise darauf.

*

V. Blutbefunde.

So kommen wir denn jetzt zum Blute.

Daß es in seiner Gesamtmasse vermehrt ist und ganz besonders wesentlich dicker als Wasser, haben wir schon wiederholt besprochen. Die letztere Eigenschaft, welche man wissenschaftlicher als Viskosität zu bezeichnen pflegt, spielt sogar bei unserer Krankheit eine ganz besondere Rolle, derart, daß wir, um frühere Geringschätzung gutzumachen, gleich zuerst von ihr sprechen wollen.

1. Viskosität.

Außer der tief dunkelroten, beinahe schwarzroten Färbung ist sie aber auch jene Eigenschaft, welche uns nach dem Einstich ins Ohrläppchen zuerst in die Augen fällt. Selbst aus einem breiten und tiefen Einstich kommt kaum von selbst ein Tröpfchen hervor, man muß die Wunde erst ordentlich zum Klaffen bringen und selbst dann oftmals noch einen — sonst verbotenen — leichten Druck ausüben. Ist endlich ein Tropfen zum Vorschein gekommen, dann zerfließt er wieder gar nicht oder nur mit der äußersten Trägheit und gerinnt sehr rasch. Will man ein Tröpfchen zwischen Objektträger und Deckglas ausbreiten, so geht das nicht wie sonst spontan von statten, sondern es bedarf geradezu immer einer ordentlichen Hilfe durch einen mäßigen Druck auf das Deckglas; dann erst erfolgt die Ausbreitung des Tropfens mit gedulderfordernder Trägheit.

Sieht man nun das frische Präparat unter dem Mikroskop an, so fällt als erstes das Mißverhältnis zwischen Blutplasma und Erythrozytenzahl auf: an dünnen Stellen liegt Erythrozyt an Erythrozyt, sie platten einander gegenseitig ab, quetschen die Leukozyten gewaltsam zwischen einander ein und Plasmaräume sind kaum zu finden; an dicken Stellen liegt Rolle an Rolle, auch hier sind die Leukozyten gequetscht und die Plasmaräume verschwindend. Die relative Oligoplasmie ist also für jedermann unverkennbar. Diesem Verhalten entspricht auch das Ergebnis der quantitativen Viskositätsbestimmung, nur fällt die Steigung der inneren Reibung noch wesentlich höher aus als die Steigerung von Erythrozytenzahl und Haemoglobingehalt. Während der normale Viskositätswert des Blutes im Vergleiche zu Wasser nach allen üblichen Methoden durchschnittlich etwa 5 ($4\frac{1}{2}$—$5\frac{1}{2}$) beträgt, steigen die Werte bei Erythraemie auf 10, 20 bis 25, ja selbst bis zu 40 an, wobei ich bemerke, daß mit dem Determann'schen Apparate im allgemeinen bei Steigerung der Viskosität wesentlich höhere Werte gewonnen werden als mit dem Apparate von Hess und seinen Umgestaltungen; ob dabei die höheren Werte oder die niedrigeren die richtigen sind, das scheint mir noch eine offene Streitfrage zu sein.

2. Blutmenge.

Die Zunahme der Gesamtblutmenge wurde schon wiederholt besprochen, es wurde auch von ihrem pathologisch-anatomischen Nachweis gesprochen. Sie ist aber auch bereits intra vitam mit Hilfe der zu diesem Zwecke ausgearbeiteten Meßmethoden gefunden worden. So von F. P. Weber und anderen englischen Autoren, über deren Ergebnisse er berichtet, und in einem Falle Senators von A. Löwy, ebenso von Morawitz und Siebeck mit Hilfe ihrer plethysmographischen Methode. v. Bergmann und Plesch konnten dagegen eine Vermehrung der Blutmenge nicht immer nachweisen.

3. Zahlenverhältnisse.

Was nun die Zahlenverhältnisse der zelligen Elemente betrifft, so ist in kurzem folgendes zu sagen:

Die Erythrozyten sind in einem sehr wechselnden Ausmaße vermehrt; einmal nur $7\frac{1}{2}$—$8\frac{1}{2}$ Millionen, andere Male aber gegen 10 Millionen oder selbst 12—14 Millionen; den höchsten Wert dürfte Hnátek*) beobachtet haben, welcher

*) Zit. nach Senator.

14,180.000 zählte. Ich habe es bisher nur auf 11,850.000 bei einem im Frühjahre 1911 beobachteten Patienten gebracht. Die gewöhnlichen Werte sind jene zwischen 8 und 10 Millionen.

Der Haemoglobingehalt scheint nicht immer gleich stark wie die Erythrozyten vermehrt zu sein. Allerdings müssen wir berücksichtigen, daß die Bestimmung so hoher Werte, wie sie hier regelmäßig beobachtet werden, mit allen Apparaten nur annähernd möglich ist. Ich habe in letzter Zeit dazu 2 Röhrchen des Sahliapparates verwendet, in welche ich die aufgesogene Blutmenge verteilte, um dann die in beiden Röhrchen gewonnenen Werte zu summieren: auf diese Weise gewann ich z. B. bei dem eben erwähnten Kranken einen Haemoglobinwert von mindestens 185—190%. Noch bequemer geht die Sache mit dem Kolbenkeilhaemoglobinometer nach Plesch, indem man einfach nach Bedarf ein Vielfaches der gewöhnlichen Menge von CO-gesättigtem Wasser zufügt und dann die stärkere Verdünnung in Rechnung bringt. Es sind schon Haemoglobinwerte bis zu 240% (von Köster bei 13,600.000 Erythrozyten[1]) gemessen worden. Im frischen und im gefärbten Präparate erscheinen die Erythrozyten nur selten merklich haemoglobinärmer als normal, es dürfte also die Steigerung des Haemoglobingehaltes in Wirklichkeit zumeist annähernd der Erythrozytenvermehrung entsprechen.

In Gemäßheit dieser Veränderungen sind natürlich das spezifische Gewicht und die Trockenrückstände des Blutes bedeutend erhöht. Ersterer Wert wurde allerdings mehrmals nur mit 1060—65 bestimmt, ich selbst habe Werte von 1068—1070.5 erhalten, Senator bis 1072, ebenso Umber[2]; Vaquez 1081, Glässner[3]) und Osler[4]) sogar 1083. Diese Erhöhung ist ausschließlich auf Rechnung der Erythrozyten zu setzen, denn die Dichte des Blutserums ist eher niedriger als in der Norm gefunden worden. Genau übereinstimmend verhalten sich die Trockenrückstandwerte. Der Trockenrückstand des Gesamtblutes wurde stets, und zwar bedeutend erhöht gefunden, anstatt etwa 21% mit 25—29, ja selbst bis zu 32.9% (Gordon); der Trockenrückstand des Blutserums aber war ebenfalls eher niedrig,

[1]) Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 22.
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 48.
[3]) Wiener klin. Wochenschr., 1906, Nr. 49.
[4]) Amer. Journ. of the med. Sciences, 1903.

höchstens normal. Auch den Eiweißgehalt des Blutserums hat man erniedrigt gefunden, während jener des Gesamtblutes teils normal, teils erhöht war. Ferner steht mit all diesen Befunden in Einklang die von Löw und Popper[1]), von Löwy[2]) und von Glikin[3]) gefundene Vermehrung des Eisengehaltes auf das 1½ bis 2½-fache der Norm. Der letztgenannte Autor stellte auch eine Vermehrung des Gehaltes an Fett, Lezithin, Phosphorsäure auf das 2—3-fache fest. Der relative Eisengehalt des Haemoglobins wurde von Butterfield[4]) normal gefunden, ebenso sein Gasbindungvermögen. Der Sauerstoffgehalt des Gesamtblutes wurde dabei mitunter nur normal, mitunter aber entschieden, wenn auch nicht in dem gleichen Maße wie die Erythrozytenzahl oder der Haemoglobingehalt erhöht gefunden.

a) Erythrozyten. Zahl und Morphologie.

Die Erythrozytenzahl schwankt natürlich auch in jedem einzelnen Falle innerhalb recht weiter Grenzen, wobei immer mit den der abnormen Kreislaufverhältnisse wegen sicher gegenüber der Norm bedeutend vergrößerten Untersuchungsfehlern gerechnet werden muß. Ich habe bei Untersuchungen aus verschiedenen Körpergegenden mitunter unmittelbar nacheinander Unterschiede von mehr als 1 Million gefunden und bei Wiederholung der Untersuchung an der gleichen Stelle doch auch solche von mehreren 100.000. Mitunter scheinen durch interkurrente Erkrankungen bedeutende Veränderungen hervorgebracht zu werden. So hat meine schon wiederholt angeführte Krankenpflegerin im Frühjahr 1911 einen Abdominaltyphus überstanden, nebenbei bemerkt ganz gut, obwohl auf der Höhe schwere Benommenheit trotz der gar nicht besonders virulenten Infektion bestand, und während im Verlaufe der Erkrankung der Erythrozytenwert sich wie vorher zwischen 8 und 8½ Millionen hielt, stand er während der Rekonvaleszenz, als wir die Kranke wieder aus der Abteilung entlassen konnten, bei zweimaliger Zählung auf 6.7—6.8 Millionen. Äußerlich aber hatte sich der Rubor nur wenig geändert. Ein Sinken der Erythrozytenzahl unter die Norm ist zweimal beobachtet worden, von Weintraud[5])

[1]) Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 11.
[2]) Berliner klin. Wochenschr., 1909, Nr. 30.
[3]) Biochem. Zeitschrift, Bd. 22, 1909.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 62, 1909.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 55, 1904.

während eines Gichtanfalles und von Rosin*) ohne Komplikation (von etwa 10 auf 3.5 Millionen) aber unter gleichzeitiger Steigerung der Leukozytenzahl bis zu 52.000.

Morphologisch sind an den roten Blutkörperchen nur geringe Veränderungen zu bemerken. Ich selbst habe fast immer vereinzelte Mikro- und Poikilozyten und einzelne gequollene, schwach polychromatische Elemente gefunden. So auch einige andere Beobachter. Eine Vergrößerung des durchschnittlichen Erythrozytendurchmessers, welche Vaquez ursprünglich vermutete, habe ich ebensowenig wie andere Untersucher feststellen können. Zumeist sind einzelne Erythroblasten zu finden; in meinen ersten Fällen habe ich sie sogar nie vermißt und einmal auch ein auffällig vergrößertes Exemplar stellig machen können; auch von anderer Seite wurden hie und da einzelne Normoblasten gefunden. In meinen letzten Fällen habe ich nicht immer jene Riesengeduld wie früher aufgebracht, um sie zu suchen; denn jedenfalls sind sie auch in jenen Fällen selten, wo sie relativ am häufigsten gefunden wurden (ich zählte einmal 5 Stück in 4 Trockenpräparaten), in anderen enorm selten, wenn überhaupt vorhanden. Die höchste Erythroblastenzahl fand ich bei dem bereits erwähnten Falle mit haemorrhagischer Pleuritis: 450 bis 500 Stück im mm^3, darunter wieder einzelne vergrößerte Exemplare. Im allgemeinen also sind die Veränderungen der Erythrozyten selbst direkt als geringfügig zu bezeichnen. Ich darf vielleicht hier noch anführen, daß die Resistenz der Erythrozyten gegenüber haemolytischen Schädlichkeiten von P. F. Weber und von Saundby**) normal, von Vaquez und Laubry***) etwas herabgesetzt gefunden wurde.

b) Blutplättchen.

Die Blutplättchen habe ich in mehreren Fällen vermehrt gefunden, in anderen sind sie in annähernd normaler Zahl vertreten. Daß die Blutgerinnung im allgemeinen beträchtlich beschleunigt ist, wurde bereits erwähnt.

c) Leukozyten.

Was nun die Leukozyten betrifft, so ist keine Gleichheit der Verhältnisse festzustellen. Zumeist ist ihre Gesamtzahl normal oder in mäßigem Grade erhöht, wiederholt sind aber sowohl von mir als von anderen Autoren auch

*) Therap. Rundschau. Nr. 46. 1908.
**) Brit. med. Journal. 1907.
***) Tribune méd.. 1904.

in unkomplizierten Fällen ausgesprochene Leukozytosen gefunden worden, so von den Fällen meiner ersten Veröffentlichung einmal 12—19.000 und in einem zweiten Falle 20.400 bis 26.700; bei Komplikationen wurden noch höhere Werte gesehen, so von Weintraud bei Komplikation mit Nierensteinen 35–54.000. Das sind wohl die höchsten Werte. Ich selbst habe in den letzten Jahren nur bei zwei Fällen eine Leukozytose gesehen, bei dem einen allerdings die hohe Zahl von 43.100 — wieder der Fall mit der haemorrhagischen Pleuritis, deren Exsudat sich aber bakteriologisch als steril erwies und mikroskopisch wie ein natives Blutpräparat aussah.

Von abnormen Leukozytenarten habe ich wiederholt spärliche Myelozyten und Plasmazellen beobachtet. Auch von anderer Seite wurde der gleiche Befund erhoben; ausnahmsweise wurde auch eine sehr hohe Myelozytenzahl bis zu 30% von Winter*) beobachtet, so daß bei der ebenfalls bestehenden beträchtlichen Leukozytose (über 20.000) der Gedanke an eine submyelaemische Leukaemie erweckt wurde. Ob jener Fall wirklich als einfache Erythraemie aufgefaßt werden darf, bleibt dahingestellt. Hier muß ich auch anführen, daß in dem schon zitierten Falle von Rosin der Erythrozytensturz nicht nur von der erwähnten starken Leukozytose bis zu 52.000, sondern auch von einer Vermehrung der Eosinophilen bis auf 12% und der Mastzellen bis auf beinahe 4% begleitet wurde und daß im Blute auch zahlreiche Myelozyten auftraten.

Über die Verhältniswerte der Leukozytenarten ist zu vermerken, daß im allgemeinen, namentlich bei erhöhter Gesamtzahl die Granulozyten überwiegen und die Lymphozyten zurücktreten; bei normaler Gesamtzahl sind die Lymphozyten zumeist auch in normalem Verhältniswerte vorhanden. Bei den Leukozytosen sind regelmäßig die Neutrophilen am ausgesprochensten vermehrt, zumeist übrigens allein; ich habe in meinen erwähnten Fällen 75.5—85% Neutrophile gezählt. — Bezüglich der Eosinophilen und Mastzellen verhalten sich die verschiedenen Fälle verschieden, der gleiche Fall pflegt aber im allgemeinen seinen Charakter beizubehalten. Es sind Vermehrungen der Eosinophilen sowohl als der Mastzellen oder wenigstens hohe Werte dieser Elemente wieder-

*) Med. Klinik. 1908. Nr. 27.

holt von mir und von anderen beobachtet worden, noch häufiger aber in dieser Hinsicht annähernd normale Befunde. — Bezüglich der großen einkernigen Leukozyten kann ich nicht von übereinstimmenden Befunden berichten; zumeist sind sie auch in meinen letzten Beobachtungen in verhältnismäßig hoher absoluter und relativer Zahl vertreten gewesen, während die Lymphozyten sehr gewöhnlich sowohl prozentisch als absolut niedrige Normalwerte aufwiesen. Bei vorhandener Leukozytose sind die Lymphozyten selbstverständlich prozentisch stark vermindert.

*

Damit wäre auch über die Blutbefunde alles Belangreiche gesagt und wir kommen jetzt zur Besprechung von Verlauf, Prognose und Behandlung.

V. Krankheitsverlauf.

Viel ist darüber nicht zu sagen, da die Prognose unsicher, der Verlauf sehr wenig abwechslungsreich und die Behandlung wenig erfolgversprechend ist.

Stets ist der Verlauf ein ungemein chronischer, zieht sich über eine ganze Reihe von Jahren hin, und die Krankheitstärke pflegt dabei eher zu- als abzunehmen. Insbesondere treten im Laufe der Zeit doch schließlich auch in jenen Fällen, welche ursprünglich vollkommen frei davon waren, Kreislaufstörungen mit Kurzatmigkeit und Stauung auf, ohne daß im Blutbefunde gerade eine Steigerung ersichtlich sein muß. — Von einer Heilung der Krankheit ist nichts bekannt, auch nichts von einer andauernden Besserung; nur vorübergehend sind durch interkurrente Krankheiten, Blutungen und therapeutische Eingriffe Besserungen erzielt worden. — Die Krankheit aber birgt außer der schließlich auch bei normalem Gefäßsysteme drohenden Herzinsuffizienz noch insbesondere die Gefahr von Blutungen in sich. Diese sind gewissermaßen das Damoklesschwert, das über jedem Kranken dieser Art schwebt, und sie stellen auch neben den Komplikationen die häufigste Todesursache dar. Es handelt sich nach den vorliegenden Beobachtungen zumeist um Hirnblutungen, Blutung aus der Art. meningea media (Cabot) oder aus dem Magen-Darmtrakte (Senator), welch' letztere ohne umschriebene Berstung eines größeren Gefäßes und ohne Geschwürbildung als parenchymatöse Blutungen zum Tode führen können. Natürlich können

kleinere und größere Blutungen, wie das übrigens schon erwähnt wurde, auch aus anderen Schleimhautgebieten erfolgen, und schließlich kann jede Blutung einen im vorhinein unbestimmbaren Umfang annehmen. Am meisten sind selbstverständlich die Fälle mit Blutdrucksteigerung von einer Blutung bedroht.

Was die Krankheitsdauer betrifft, so ist sie immer schwer auch nur annähernd zu bestimmen — auch wenn man das Ende weiß; denn unbestimmbar ist stets der Anfang. Sicher ist es, daß die meisten Fälle sehr viele Jahre dauern und jahrelang ihre Beschwerden haben; zumeist stehen sie auch jahrelang in ärztlicher Beobachtung, wenn auch nicht immer mit der richtig gestellten Diagnose. Eine Dauer von 10 Jahren scheint noch nicht das Maximum darzustellen.

VI. Behandlung.

Und nun die Behandlung.

Man hat verschiedene Versuche gemacht, der Erythrozyten- und Haemoglobinüberproduktion Hindernisse zu bereiten, aber sie sind so ziemlich alle bis auf vorübergehenden Nutzen vergeblich gewesen. Zunächst wurde die Einschränkung der Eisenzufuhr von Rosengart*) über Ehrlichs Vorschlag empfohlen, indem alle Nahrungsmittel, welche nach Bunges diesbezüglichen Tabellen mehr als 6 mg Eisen in 100 mg Trockensubstanz enthalten, vermieden wurden. Es schien auch ein Erfolg einzutreten, indem die Erythrozytenzahl und der Haemoglobingehalt einigermaßen sanken. — Ich habe das gleiche durch große Arsendosen zu erreichen versucht und habe auch vorübergehend in einem Falle Erfolg gehabt, sonst aber nicht. — Weiterhin wurde Einschränkung der Eiweißzufuhr durch überwiegend vegetabilische Kost und Milchdarreichung versucht, auch hier noch unter Ausscheidung der besonders eisenreichen pflanzlichen Nahrungsmittel. Senator rühmt solchen Versuchen eine vorübergehende, wenigstens subjektive Besserung der Beschwerden nach. — Bence und Koranyi versuchten Sauerstoffinhalationen und haben, wie bereits früher erwähnt, damit auch vorübergehend eine Erythrozytenverminderung erreicht. Aber wie viel Geld müßte der Mann haben, der sich auf diese Weise auch nur für ein paar Jahre das unerträgliche Übermaß der Erythrozyten-

*) Mitteilungen a. d. Grenzgeb., Bd. 11, 1903.

millionen vom Leibe halten wollte! — Geisböck hat von Jodothyrin (bei Blutdrucksteigerung) eine wesentliche Besserung gesehen. Ebenso wirkte das von anderer Seite und in anderer Absicht einem meiner Kranken empfohlene Jod in Form von Jodglidine anscheinend günstig. Man schreibt ja dem Jod eine die Viskosität herabsetzende Wirkung zu, und in diesem Sinne könnte die Wirksamkeit in unseren Fällen erklärt werden. Versuche damit sind jedenfalls anzuraten.

Das einzige Mittel, von welchem ich einen ziemlich sicheren, wenngleich auch hier nur durchaus vorübergehenden Nutzen mit Sicherheit voraussagen kann, ist jedenfalls der bereits von verschiedenen Seiten empfohlene wiederholte Aderlaß oder irgend eine andere Form von Blutentziehung. Bei dem mehrfach zitierten Falle mit haemorrhagischem Pleuraexsudate erwies sich die mehrmals notwendige Entleerung durch Punktion als ein vortreffliches Mittel zur Besserung des Allgemeinzustandes für längere Zeit. Man muß bei den Blutentziehungen allerdings ziemlich große Mengen von Blut entleeren, mindestens 400—500 cm³ auf einmal, und ist dieses Ausmaß nicht merklich wirksam, so auch ohne weiteres das Doppelte. Das geht bei der Dickflüssigkeit und hohen Gerinnbarkeit des Blutes wohl nicht mit einer Venenpunktion, sondern es muß eine vollgültige Venaesectio gemacht werden. — Regelmäßig ist mindestens der subjektive Nutzen vorübergehend ein ersichtlicher. Seine Dauer allerdings scheint recht verschieden lang, manchmal sogar, wie bei unserer Pflegerin, nur sehr kurz zu sein, und leider ist ja auch bei dieser Maßnahme keine Verringerung der Erythrozytenproliferation zu erwarten. Man wird sich eben darauf beschränken müssen, je nach den Beschwerden palliativ einzugreifen und die verschiedenen, bereits vorgeschlagenen Versuche je nach der Sachlage abwechselnd zu verwenden, wobei immer ein über das sonstige Ausmaß weit hinausgehender Aderlaß als letztes Auskunftmittel bei Steigerung der Beschwerden oder drohender oder eingetretener Blutung in Reserve zu halten ist.

*

VII. Beispiele eigener Beobachtungen.

So gestaltet sich im ganzen das Krankheitsbild wenig erfreulich; das einzig angenehme Gefühl für den Arzt ist dermalen noch jenes der vielleicht nach Beschreibung mancher

Irrwege gelungenen Diagnose. — Gestatten Sie mir nun, Ihnen als Ergänzung der gegebenen Schilderung noch ein paar sehr kurze Skizzen von Fällen vor Augen zu führen, welche ich seit 1904 zu sehen Gelegenheit hatte — zumeist nur Momentbilder ohne längerdauernde Beobachtung, da ich im Krankenhause fast gar nicht mehr in die Lage kam, solche Fälle zu sehen.

I. Herr D., ein 42-jähriger Kaufmann aus Brünn, suchte mich am 21-XII-1904 mit der auf Grund meiner Veröffentlichung bereits gestellten Diagnose der Erythraemie auf, um zu hören, ob ich ihm etwas Neues über etwaige Behandlung zu sagen wisse. Er gab an, tuberkulös nicht belastet zu sein. Sein Großvater hatte Gicht, die Mutter ist zuckerkrank. Der Kranke hat 8 Geschwister, von denen die jüngste Schwester allerdings wegen einer Nierentuberkulose operiert wurde. Patient ist verheiratet und hat 4 Kinder, hat sich nie Exzesse in potu zu schulden kommen lassen, hatte keine Lues und war auch sonst nicht krank.

Seit 7—8 Jahren ist er «nervös», leidet an sehr lästigem und andauerndem Herzklopfen ohne Atemnot und gebrauchte Kaltwasserkuren. Bis vor 1½ Jahren litt er viel an anfallsweisen Kopfschmerzen, besonders im Hinterhaupte. Im März vor 3 Jahren will er ziemlich rasch, im Verlaufe von wenigen Wochen stark rot geworden sein und ist das seither geblieben. Er hat selbst bemerkt, daß die Rotfärbung bei jeder Erregung oder Anstrengung, auch beim Lesen sehr merklich an Stärke zunimmt. Seither hat er auch stets das Gefühl von Wärme im ganzen Körper mit Ausnahme der immer kalten Füße. Seit Jahren besteht auch bereits starke Verstopfung. Vor 3 und 2 Jahren war öfters Schwindel vorhanden, jetzt nicht mehr; dagegen besteht ungefähr seit dieser Zeit starkes Ohrensausen. Der Kranke war wiederholt bei Professoren in Wien; es wurde «leichte Nierenaffektion», und außer dieser auch Arteriosklerose diagnostiziert und er wurde nach Franzensbad und Marienbad geschickt, alles ohne den mindesten Erfolg.

Befund: Magerer Mann von ausgesprochenster kirschroter Färbung der Lippen und Wangen. Die ganze Mund- und Rachenschleimhaut abnorm dunkelrot; die Ohren und Fingerspitzen direkt blaurot; auch die Volarfläche der Finger und des Handtellers ist aufdringlich kirschrot. Starke Taches. Alle Gefäße erscheinen strotzend gefüllt; die Arterien sind deutlich verdickt, die Temporales geschlängelt. Die Konjunktiven sind stark injiziert; es besteht auch eine deutliche Ziliarinjektion. Im Augenhintergrunde wurden vom Spezialisten strotzend gefüllte Venen gefunden. Die Pupillen reagieren prompt. Am Stamme auffällig trockene Haut, hie und da etwas juckend. Venen am Halse etwas stärker, aber nicht übermäßig gefüllt; auch leicht erweiterte Venen in der Haut der oberen Teile des Brustkorbes. — Lungenbefund völlig normal. Herzaktion beschleunigt, etwa 100. Herzspitze bis fast zur linken Mamillarlinie reichend, sonst keine Herzvergrößerung; reine Töne, der zweite Aortenton etwas lauter. Blutdruck wiederholt bestimmt, bisher immer 120—130 mm Hg. nach Basch. — Bauch aufgetrieben. Magenmeteorismus und Plätschern bis zum Nabel herab. Leber undeutlich

tastbar, rechts in der verlängerten Mamillarlinie beim Inspirium 1—2 Querfinger unter den Rippenbogen reichend. Der obere Rand der Dämpfung an der 8. Rippe. Der unterste Teil des Brustbeines ist auf Druck etwas empfindlich, sonst keine Knochenschmerzhaftigkeit. Keine weiteren krankhaften Befunde im Abdomen. — PSR. lebhaft gesteigert.

Im Blute (2 Zählungen): R. = 9,623.000 und 9,642.000, Hb. (Fl.-M.) = 168—170%; W. = 9240 und 8380, davon sind: beinahe ½% Myel. + Plz., ¾% Mz., spärliche Eos., 8.63% Gr. E. und 17.4% Ly., sonach etwa 72% Pol. Neutr. — In 2 Leukozytenzählkammern 1 Normoblast gefunden (auf 788 W.).

Ich habe den Kranken nur dieses eine Mal gesehen.

II. Herr Apotheker Ch. aus Podolien in Rußland, 57 Jahre alt.

War früher gesund, hatte nur einmal als junger Mensch eine kleine Verletzung am Glied ohne luetische Infektion. Ein vorsichtshalber in letzter Zeit gemachter Wassermann ist negativ geblieben. Patient war stets außerordentlich tätig und fühlte sich dabei wohl, wurde nur nervös. Vor etwa 3½ Jahren trat zum ersten Male Erbrechen bräunlicher Massen und Abgang schwarzer Stühle ein; darauf Besserung, nach einem halben Jahre aber Rezidiv mit starker Melaena. Es wurde ein Magengeschwür diagnostiziert. Seither bestanden Beschwerden vom Charakter der Superazidität, welche aber vor 1½—2 Jahren ebenfalls verschwanden. Seit dieser Zeit stehen zerebrale Erscheinungen im Vordergrunde: Kopfdruck, schlechter Schlaf, bei den geringsten Anlässen Angst- und Furchtzustände und eine große Neigung zu langedauernden psychischen Depressionen. Patient war wiederholt in Meran und an der Riviera, wurde von einer ganzen Reihe von Professoren untersucht und immer als Neurastheniker mit hypochondrischer Grundstimmung behandelt. Auch bei einem Neurologen in Berlin war er und es wurde ihm Jodglidine verordnet, die er jetzt in Mentone gebraucht hat. Er hat sich wesentlich erholt. — Erst hier, wo er sich seiner Frau wegen in einem Sanatorium aufhielt, erkannte der Chefarzt der Anstalt an der Hautfärbung die Erythraemie, veranlaßte eine Blutuntersuchung und stellte ihn auch mir vor.

Ich sah ihn am 19-IV-1911. Mittlerer Ernährungszustand. Kein Fieber. Die peripheren Gefäße nur wenig verdickt. Blutdruck nach Riva-Rocci etwa 175 mm Hg., 2 Tage später nach Gärtner beiderseits 120 mm Hg. Venen am Halse nicht wesentlich erweitert. Auffällig kirschrote Hautfärbung im Gesichte, typische Schleimhautfärbung und Gefäßerweiterung. Augen nicht untersucht. Haut an den Extremitäten und am Stamme nicht besonders auffällig gefärbt. Die Lungen zeigen geringe Randblähung, keine Bronchitis. Herz nicht vergrößert, Töne rein, der zweite Aortenton akzentuiert, etwas klingend. Puls 80—84. Die Leber steht etwas tief, der untere Rand ist in der verlängerten Mamillarlinie beinahe 4 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, in der Mittellinie 3 Querfinger unterhalb der Spitze des Xyphoideus; sie ist weich, nicht schmerzhaft. Die Milz ist gerade unter dem linken Rippenbogen tastbar, unter ihr viel deutlicher die linke Niere; der obere Milzrand an der 9. Rippe. Im Harn: Nukleoalbumin und Serumalbumin ziemlich stark positiv, Esbach 1‰; kein Zucker; nur Spuren von Urobilinogen. Im Sedimente zahlreiche normalbreite und

schmale hyaline Zylinder, zum Teile mit einzelnen Fetttröpfchen und körnig zerfallenden Epithelien oder Detrituskörnchen besetzt; ganz vereinzelte ausgelaugte Erythrozyten.

Im Blute (21-IV-1911): R. = 11,850.000 (Kontrollzählung mit einer zweiten Kammer 11,700.000), Hb. (Sahli corr.) mindestens 185—190%; W. = 9440, davon: Pol. Neutr. = 73.32%, Eos. = 1.57%, Mz. = 1.18%, Gr. E. = 8.24% und Ly. = 15.69% = 1500 im mm^3.

Nach Vornahme eines Aderlasses und mit dem Rate, periodisch Jod zu gebrauchen und sich in der Kost wie oben angedeutet zu halten, reiste der Kranke wieder nach Rußland.

III. Frau P. aus Iglau, 63 Jahre alt.

Die früher anscheinend gesunde Frau, welche elfmal entbunden hat, war vor 8 Jahren schwer krank und wurde deswegen nach Karlsbad geschickt; welcher Art diese Krankheit war, weiß sie nicht. Sie kam sehr bald elend von dort zurück, besonders ihr Nervensystem versagte. Erst nach längerer Zeit erholte sie sich wieder und fühlte sich erträglich wohl bis vor etwa 1 Jahr. Seit dieser Zeit ist die Nervosität wieder so gestiegen, daß Patientin beinahe nichts sehen oder tun kann, auch das Gleichgültigste nicht, ohne in Aufregung zu kommen; und bei jeder Aufregung bekommt sie ein krampfhaftes Rülpsen, Zittern und Herzklopfen, so daß sie sich kaum mehr aus dem Hause traut. Auch Bewegung erzeugt das Herzklopfen. Patientin fühlt sich außerordentlich schwach, hat keinen Appetit, schlechten Stuhl und klagt über Schmerzen in beiden Seiten des Oberbauches; ihre schlimmste Beschwerde aber ist ein seit einem Jahre sehr häufig und heftig auftretender Schwindel; es wird ihr schwarz vor den Augen, alle Gegenstände drehen sich um sie, so daß sie sich rasch irgendwo «erfangen» muß, um nicht zu stürzen. Solcher Anfälle kommen mitunter nur 1—2, mitunter aber auch 5—6 im Tage; manchmal sind sie ganz flüchtig, manchmal dauern sie aber auch mehrere Minuten. Urin spärlich, von dunkler Farbe.

Befund vom 23-VI-1911: Ausgesprochen erythraemischer Habitus: Tief bläulichrote Lippen, auffällig rote Wangen, höchstgradige Injektion der Konjunktiven. Ebenso ist die Schleimhaut des harten und weichen Gaumens stark gerötet und von deutlich sichtbaren, strotzend gefüllten, erweiterten Gefäßchen durchzogen. Auch die Zunge ist auffällig sattrot. Sonst am Körper ist die Rötung nur wenig bemerkbar. Am Halse nichts Besonderes. Lungen etwas gebläht; verschärftes Atmen. Herz nach links und rechts vergrößert, Spitze 1—2 Querfinger auswärts der Mamillarlinie; schwaches, myokardiales systolisches Geräusch, akzentuierter zweiter Aortenton. Blutdruck (Tonometer nach Gärtner) 140 mm Hg. am kleinen Finger. Die peripheren Gefäße etwas verdickt und geschlängelt. — Typischer Hängebauch mit bedeutender Senkung der Leber. Diese ist auch etwas vergrößert und derb; der untere Rand in der Mittellinie 3—4 Querfinger oberhalb des Nabels, rechts (Schnürlappen) in Nabelhöhe. Die Milz ist noch wesentlich mehr vergrößert; sie reicht handbreit unter den Rippenbogen herab, annähernd bis zur Nabelhöhe, nach vorne bis über die verlängerte Mamillarlinie. Sie ist sehr derb, beweglich, nicht schmerzhaft. — Im Harne sehr deutliche Spuren von Nukleoalbumin und Serumalbumin, kein Zucker; Urobilinogen in geringen Spuren, Indikan nicht wesentlich vermehrt. Im

Zentrifugate neben vereinzelten hyalinen Zylindern und einzelnen ausgelaugten Erythrozyten nur Harnwegeepithelien und kleine Leukozytengruppen.

Im Blute: R. = 8.010.000. Hb. (Sahli corr., 2 Röhrchen) 154%, W. = 17.500, darunter: Pol. Neutr. = 82.00%, Eos. = 4.45%, Mz. = 1.27%, Gr. E. = 3.81% und Ly. = 8.47% = 1480 im mm³. Keine Myelozyten und keine Erythroblasten gesehen. Vereinzelte verkleinerte und spärliche polychromatische Erythrozyten. — Nur einmal untersucht.

IV. Zum Schlusse eine Skizze der Krankheitsgeschichte unserer vielerwähnten Schwester Hertula, derzeit 29 Jahre alt.

Sie gibt an, daß ihr verstorbener Vater und eine Schwester auffällig rote Gesichtsfarbe hatte und hat und daß sie selbst diese Erscheinung an sich für ein Erbstück halte. Seit wann sie die Färbung hat, kann sie nicht angeben. Drei andere Geschwister sind nicht auffällig rot. — Sie selbst hat sich vollkommen wohl gefühlt, bis im Herbste 1910 leichte Sehstörungen auftraten, ein störender eigenartiger «Schimmer» vor den Augen. Der befragte Augenarzt dachte wegen der im Augenhintergrunde gefundenen Veränderungen an eine Nierenerkrankung, doch wurde im Harne nichts Krankhaftes gefunden. Mit Hilfe einer Brille besserten sich die Augenbeschwerden wieder. Seit Beginn des Jahres 1911 leidet die Patientin, die früher niemals Kopfschmerzen hatte, an häufig wiederkehrenden Schmerzen, die im Jänner einmal drei Tage hindurch ununterbrochen und äußerst heftig andauerten. Damals hatte sie auch wenig Appetit; sonst ist dieser in Ordnung. Während der Kopfschmerzen besteht auch ein Unbehagen in der Herzgegend, aber niemals Herzklopfen oder Kurzatmigkeit.

Am 10-II-1911 ließ sie sich endlich, nachdem ich schon lange früher vom Ansehen her die Diagnose Erythraemie gestellt hatte, einmal untersuchen. Typische kirschrote Gesichtsfärbung; die eigenartige Rötung ist auch sonst am Körper kenntlich, besonders an den Händen, am wenigsten am Stamme. Starke Injektion, Gefäßerweiterung und diffuse Rötung in der Schleimhaut des harten und weichen Gaumens, an der hinteren Rachenwand, in den Konjunktiven. Die Lippen und die Nägel sind etwas zyanotisch. Halsvenen nicht abnorm gefüllt. Vollkommen negativer Lungenbefund. Herz nicht nachweisbar vergrößert; ganz leises systolisches Geräusch in der Präkordialgegend und an der Spitze; der zweite Ton nicht verstärkt. Blutdruck nach Gärtner 116 mm Hg.: keine Arteriosklerose. Abdomen flach, von leicht ptotischer Form. Leber und beide Nieren deutlich tastbar; auch der Magen bis knapp unter den Nabel herab plätschernd. Milz vom 7. Interkostalraume ab bis 1 Querfinger unter den Rippenbogen reichend, nicht schmerzhaft. Knochensystem nirgends druckempfindlich. Im katheterisierten Harn: Nukleoalbumin in deutlichen Spuren. Serumalbumin positiv, aber nicht bestimmbar. Urobilinogen vollkommen negativ. Indikan nicht vermehrt. Diazoreaktion negativ. Im Sedimente keinerlei renale Elemente.

Blut: R. = 8.362.000. Hb. (Fl.-M.) = 170%, W. = 8500, davon: Pol. Neutr. = 65.18%, Myel. + Plz. = 0.53%, Eos. = 1.58%, Mz. = 0.26%, Gr. E. = 9.94% und Ly. = 22.51% = 1910 im mm³.

Es wurden nun durch Aderlaß 400–500 cm³ Blut entleert. Der Erfolg war zweifelhaft, jedenfalls gering und kurzdauernd: die Schwester versah ihren Dienst aber weiter. Anfang Mai erkrankte sie mit Frösteln, zunehmender Mattigkeit, gesteigertem Kopfschmerz und Gliederschmerzen, verheim-

lichte die Erkrankung aber, solange sie sich nur aufrecht erhalten konnte. Endlich am 17. Mai 1911 mußte sie sich doch auf die Abteilung aufnehmen lassen, und da wurde denn ein Abdominaltyphus festgestellt, der verhältnismäßig milde verlief, trotzdem aber auf der Höhe mit schweren Bewußtseinstrübungen und Delirien einherging. Auch nach der Genesung war noch durch lange Zeit die Psyche gestört. Patientin war öfters verwirrt und geistesabwesend.

Während des Typhus wurde die Milz beträchtlich größer; ihr Pol stand gut zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens, der innere Rand in der verlängerten Parasternallinie: sie war sehr derb. Die Blutuntersuchungen ergaben: Am 18-V-1911: R. = 8.220.000, Hb. (Fl.-M.) = 160%, W. = 4220 mit Ly. = 30.0%. — Am 5-VI-1911, nach erfolgter Entfieberung: R. = 8,653.000, Hb. (Fl.-M.) = 150%, W. = 5700, darunter: Ly. = 52.92%. Keine Erbl. — Eos. = 110 im mm³ (Dunger). — Blutdruck am 20-V. nach Gärtner 85 mm Hg., am 4-VII (vor der Entlassung) nach Recklinghausen maximal 103 mm Hg., minimal 74 mm Hg.

Im Blute am 3-VII-1911: R. = 6,822.000, Hb. (Fl.-M.) = 124%, W. = 7500, mit 45.4% Ly. — Kontrollbestimmung am 6-VII-1911: R. = 6.787.000 und Viskosität nach Hess = 6.4.

Nach einer gehörigen Erholungspause konnte die Schwester dann ihren Dienst wieder aufnehmen und sie fühlte sich sogar wohler als vor dem Typhus, auch ihr Rubor war vielleicht etwas geringer. Anfang Dezember 1911 aber traten neuerlich stärkere Beschwerden auf, insbesondere Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeiten. Das steigerte sich so, daß wir uns Mitte Jänner 1912 entschließen mußten, einen zweiten, diesmal weit ausgiebigeren Aderlaß zu machen. — Vorher war der klinische Befund folgender (17-I-1912): Rubor von großer Intensität im Gesichte, an den Ohren und Lippen, hellere aber intensive Rotfärbung aller sichtbaren Schleimhäute. Stamm und Extremitäten aber kaum auffällig gefärbt. Milz 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, die vordere Axillarlinie nach vorn nicht überschreitend. Die Leber rechts mamillar knapp 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Blutdruck nach Recklinghausen maximal 114 mm Hg, minimal 74 mm Hg. — Blutbefund: R. = 9,095.000, Hb. (Fl.-M.) = 170 bis 175%, W. = 5700, darunter: Ly. = 25.36%, wenig Eos. und Mz., ganz vereinzelt ein Myelozyt. Keine Erythroblasten. — Viskosität nach Hess = 10. —

Am 23-I. wurden nun durch Aderlaß 900—1000 cm³ Blut entleert, was Patientin ohne jede Beschwerde vertrug. Sie fühlte sich darnach bedeutend erleichtert, direkt beschwerdefrei; vielleicht war auch ihre Färbung etwas heller, jedenfalls aber nur in geringem Grade. — Im Blute fanden wir 4 Tage später (27-I-1912):

R. = 7,843.000, Hb. (Sahli corr.) = 160%, W. = 8240 mit Ly. = 30.20%. — Viskosität nach Hess: 8.8. — Seither versieht die Schwester weiter ihren Dienst, ist aber bereits wieder röter gefärbt und klagt öfters über Kopfschmerzen. Der klinische Befund ist unverändert. Im Blute finden sich am 3-IV-1912: R. = 8,085.000, Hb. (Fl.-M.) = 170%, W. = 8700, davon: Pol. Neutr. = 56.27%, Eos. = 2.30%, Mz. = 0.76%, Gr. E. = 7.42% und Ly. = 33.25%. — Keine Myel. und keine

Erbl. — Viskosität nach Hess = 10.8. — Sauerstoffkapazität nach Plesch (Kolbenkeil-Haemoglobinometer) = 34 Volumprozent, genau entsprechend dem Haemoglobingehalte.

*

VIII. Differenzialdiagnose.

Ich glaube, meine Herren, daß ich es mir wohl ersparen kann, nach all' dem Mitgeteilten über die Differentialdiagnose unseres Krankheitsbildes weiterhin viel Worte zu machen.

Ist die eigenartige Färbung der Haut und der Schleimhäute ausgesprochen, so stößt die Diagnose für jemand, der von der Erkrankung überhaupt weiß und sie aus eigener Anschauung auch nur flüchtig kennt, auf gar keine Schwierigkeiten. Anders natürlich ist es beim Fehlen des eigenartigen Rubor. Dann sind wohl, wenn man nicht immer gleich den Zählapparat bei der Hand hat (was ich niemandem verarge), Irrtümer für kürzere oder längere Zeit nicht zu vermeiden, es sei denn, daß die Milzschwellung doch eine solche Größe erreicht, daß sie, wenn auch unter falscher Voraussetzung, zur Blutuntersuchung veranlaßt. — Über die Fälle von Erythrozytose bei Milztuberkulose und bei Leberzirrhose wurde bereits gesprochen, ich glaube ihrer nicht weiter gedenken zu müssen.

Besondere diagnostische Schwierigkeiten kann man aber dann zu überwinden haben, wenn eine abnorme Färbung besteht, welche als Zyanose imponiert, und wenn gleichzeitig im Organbefunde doch Veränderungen bestehen, welche im Notfalle die Zyanose zu erklären vermögen; also etwa ein deutliches, aber nicht hochgradiges Lungenemphysem oder ein komplizierter Mitral- und Trikuspidalfehler oder Verdacht auf eine Concretio pericardii cum corde. Dann werden Sie wohl zum Zählapparate greifen müssen, werden von ihm aber auch nur dann eine entscheidende Aufklärung bekommen, wenn die Erythrozytenzahl, wie schon oben hervorgehoben, über 7½—8 Millionen hinausgeht; denn bis zu diesem Werte können die Erythrozytenzahlen auch bei Stauungszyanose emporsteigen, allerdings nur in extremen Fällen. Aber ich bin selbst einige Male in Verlegenheit gekommen, auch wenn die Zahlen diese Höhe nicht erreichten — denn sie müssen ja auch bei echter Erythraemie nicht immer extrem sein. Dann ist es eben Sache des klinischen Urteiles und vor allem der

Beobachtung und der Berücksichtigung einer angemessenen kardiotonischen Behandlung, allmählich die Möglichkeiten gegeneinander abzuwägen und die Entscheidung zu treffen.

Ob sie Ihnen immer gelingen wird, wage ich nicht zu beurteilen — ich selbst bin z. B. bei einem Falle, den ich bisher für sicher gehalten habe, erst neulich wieder in Zweifel gekommen. Bisher haben die Kranke, ein junges Mädchen von jetzt 22 Jahren, das ich schon seit 7 Jahren kenne, alle Ärzte, Neusser und ich eingeschlossen, für ein rätselhaftes, angeborenes oder in frühester Kindheit erworbenes Vitium gehalten. Das Mädchen ist manchmal extrem, manchmal etwas weniger stark, aber immer hochgradig zyanotisch, und zwar dunkel blau-zyanotisch, hat enorm zyanotische Nägel, Trommelschlägelfinger, fühlt sich immer kalt und nur bei großer Hitze angenehm. Das alles entspricht also einer kardialen Zyanose — aber der Herzbefund ist so gut wie negativ, kaum daß der erste Ton mitunter etwas gespalten ist; keine Vergrößerung, auch orthodiagraphisch nicht, kein Geräusch. Auch keine Befunde für eine Concretio, obwohl die Zyanose zuerst nach einer in früher Kindheit angeblich überstandenen Rippenfellentzündung aufgefallen ist. Im Blute besteht eine leichte Erythrozytose; die Werte habe ich oben unter den Herzfehlern notiert — denn ich meine noch immer, daß es sich eher um eine Mischungszyanose handelt. Aber wird es schließlich nicht doch ein klinisch atypischer, von früher Kindheit her datierender Erythraemiefall sein? — — Ich weiß es nicht. Die Schleimhautfärbung, die Gefäßerweiterungen im Mund-Rachengebiete sind entsprechend, letztere bluten auch manchmal; Milzschwellung minimal, aber vorhanden. Ein im Vorjahre gemachter Aderlaß brachte entschiedene Erleichterung. Haben wir also Geduld und warten wir!

Mit der Besprechung der Erythraemie haben wir nun endlich das Kapitel der krankhaften Veränderungen im Erythrozytenapparate abgeschlossen und wir beendigen damit zugleich diesen Vortragszyklus.

Nehmen Sie mir es nicht übel, wenn die Erörterungen länger ausgefallen sind, als Ihnen und mir erwünscht sein mag,

und nehmen Sie mir es vor allem nicht übel, wenn ich Ihnen manchmal meine persönlichen Erfahrungen und Beobachtungen gar zu viel in den Vordergrund gerückt zu haben scheine. Aber ich kann mir Vorlesungen gar nicht anders vorstellen und ich glaube auch, daß ich das Gebäude der Anaemielehre in anderer Weise nicht so klar hätte aufbauen können, als ich hoffe, es in der gewählten Form getan zu haben. Dazu gehörten meines Erachtens unbedingt unmittelbare und persönliche Eindrücke, welche durch noch so weitläufige theoretische Erörterungen und Literaturübersichten nicht zu ersetzen sind. Ich habe ja auch die Literatur nicht vernachlässigt, wo sie mir für den angestrebten Zweck von Bedeutung zu sein schien und wo meine eigenen Erfahrungen nicht ausreichten. Aber vielfach war es mir eben gerade darum zu tun, Ihnen das vorzutragen, was ich selbst erfahren habe und denke, und da mußte die Literatur schon manchmal gegenüber der persönlichen Note gehörig in den Hintergrund treten.

Und so wünsche ich denn von Herzen, daß Sie das Vorgebrachte bei ruhigem Überdenken mit gutem Nutzen Ihrem Wissensschatze einverleiben mögen — und auf Wiedersehen im nächsten Semester, in welchem wir uns mit der speziellen klinischen Pathologie der beiden Leukozytensysteme werden zu beschäftigen haben.

